

I. MELLÉKLET
ALKALMAZÁSI ELŐÍRÁS

1. A GYÓGYSZER NEVE

Zessly 100 mg por oldatos infúzióhoz való koncentrátumhoz

2. MINŐSÉGI ÉS MENNYISÉGI ÖSSZETÉTEL

100 mg infliximabot tartalmaz injekciós üvegenként. Az infliximab egy kiméra jellegű humán-murin IgG1 monoklonális antitest, melyet kínaihörcsög-ovarium (Chinese Hamster Ovary, CHO) sejtekben, rekombináns DNS-technológiával állítottak elő. Feloldás után az oldat milliliterenként 10 mg infliximabot tartalmaz.

A segédanyagok teljes listáját lásd a 6.1 pontban.

3. GYÓGYSZERFORMA

Por oldatos infúzióhoz való koncentrátumhoz (por koncentrátumhoz)

A por liofilizált fehér golyócskákból áll.

4. KLINIKAI JELLEMZŐK

4.1 Terápiás javallatok

Rheumatoid arthritis

A Zessly metotrexáttal kombinálva javallt a jelek és tünetek csökkentésére és a fizikális funkcióik javítására olyan felnőtt betegeknél:

- akik esetében a betegséget befolyásoló reuma elleni szerekkel (disease-modifying anti-rheumatic drugs, DMARDs) végzett kezelés, beleértve a metotrexáttal való kezelést is, nem volt eredményes.
- akiknél a súlyos fokú, aktív és progresszív betegséget korábban nem kezelték metotrexáttal vagy más, rheumatoid betegséget befolyásoló szerekkel (DMARD-okkal).

Ezekben a betegcsoportokban röntgenvizsgálattal igazoltan csökkent az ízületi károsodás előrehaladásának üteme (lásd 5.1 pont).

Felnőttkori Crohn-betegség

A Zessly javallt:

- közepesen súlyos fokú, aktív Crohn-betegség kezelésére azoknak a felnőtt betegeknek, akik nem reagáltak a megfelelő mértékű és időtartamú kortikoszteroid és/vagy immunszuppresszív kezelésre, vagy azon betegeknek, akiknél intolerancia vagy orvosi ellenjavallat áll fenn e kezelésekkkel szemben.
- a fisztulaképződéssel járó, aktív Crohn-betegség kezelésére azoknak a felnőtt betegeknek, akik nem reagáltak a megfelelő mértékű és időtartamú hagyományos kezelésre (beleértve az antibiotikum-terápiát, drenázst és immunszuppresszív terápiát).

Gyermekekori Crohn-betegség

A Zessly javallt súlyos fokú, aktív Crohn-betegség kezelésére 6 és 17 éves kor közötti gyermekeknél és serdülőknél, akik nem reagáltak a hagyományos kezelésre, beleértve a kortikoszteroid, az immunmoduláns és az elsődleges étrendi kezelést, illetve akiknél intolerancia vagy orvosi ellenjavallat áll fenn e kezelésekkkel szemben. Az infliximabot csak hagyományos immunszuppresszív kezeléssel kombinálva vizsgálták.

Colitis ulcerosa

A Zessly javallt középesen súlyos-súlyos aktív colitis ulcerosa kezelésére azoknak a felnőtt betegeknek, akik nem megfelelően reagáltak a hagyományos kezelésre, beleértve a kortikoszteroidokat, a 6-merkaptopurint (6-MP) vagy az azatioprint (AZA), vagy azon betegeknek, akiknél intolerancia vagy orvosi ellenjavallat áll fenn e kezelésekkel szemben.

Gyermekkori colitis ulcerosa

A Zessly a súlyos fokú, aktív colitis ulcerosa kezelésére javallt azoknál a 6 és 17 éves kor közötti gyermekeknél és serdülőknél, akik nem megfelelően reagáltak a kortikoszteroidokat és 6-MP-t vagy AZA-t magában foglaló hagyományos kezelésre, vagy akiknél intolerancia vagy orvosi ellenjavallat áll fenn e kezelésekkel szemben.

Spondylitis ankylopoetica

A Zessly javallt súlyos, aktív spondylitis ankylopoetica kezelésére azoknak a felnőtt betegeknek, akik nem megfelelően reagáltak a hagyományos kezelésre.

Arthritis psoriatica

A Zessly javallt aktív és progresszív arthritis psoriatica kezelésére felnőtt betegeknek, amennyiben a korábbi DMARD kezelésre adott reakció nem volt megfelelő.

A Zessly-t:

- metotrexáttal kombinálva
- vagy azoknak a betegeknek, akik nem tolerálják a metotrexátot, vagy akiknek a metotrexát ellenjavallt, önmagában kell adni.

Mint ahogyan ezt a betegség poliarticularis, szimmetrikus altípusában szenvedő betegeknél röntgenvizsgálattal kimutatták, az infliximab javítja az arthritis psoriaticában szenvedő betegek fizikális funkcióját, és lassítja a perifériás ízületi károsodás progresszióját (lásd 5.1 pont).

Psoriasis

A Zessly javallt: közepesen súlyos-súlyos plakkos psoriasis kezelésére azoknál a felnőtt betegeknél, akik nem reagáltak, vagy akiknél ellenjavallat, illetve intolerancia áll fenn más szisztémás kezelésekkel szemben, mint például ciklosporin, metotrexát vagy PUVA (lásd 5.1 pont).

4.2 Adagolás és alkalmazás

A Zessly-kezelést csak olyan képzett orvos kezdheti el és felügyelheti, aki jártas a rheumatoid arthritis, a gyulladásoos bélbetegségek, a spondylitis ankylopoetica, az arthritis psoriatica vagy a psoriasis diagnosztizálásában és kezelésében. A Zessly-t intravénásan kell beadni. A Zessly infúziókat olyan képzett egészségügyi személyzet adhatja be, aki képzett az infúzióval kapcsolatos bármilyen probléma felismerésére. A Zessly-kezelésben részesülő betegnek át kell adni a betegtájékoztatót és a beteglélekeztető kártyát.

Zessly-kezelés alatt az egyidejűleg alkalmazott egyéb terápiákat, mint pl. kortikoszteroidok és immunszuppresszánsok adását, optimalizálni kell.

Adagolás

Felnöttek (≥ 18 év)

Rheumatoid arthritis

3 mg/ttkg intravénás infúzióban adandó, amit további 3 mg/ttkg-os infúzió követ az első infúzió utáni 2. és 6. héten, ezután minden 8. héten.

A Zessly-t metotrexáttal együtt kell adni.

A rendelkezésre álló adatok azt mutatják, hogy a klinikai válasz általában 12 hetes kezelésen belül kialakul. Amennyiben egy beteg reakciója nem kielégítő, vagy ez idő után már nem reagál a kezelésre, megfontolható a lépésenkénti, kb 1,5 mg/ttkg-onkénti dóziszemelés, maximum 7,5 mg/ttkg-ig, 8 hetente. Alternatívaként megfontolható 3 mg/ttkg alkalmazása akár 4 hetenkénti gyakorisággal. Amennyiben a kezelésre adott reakció megfelelő volt, a beteget a kiválasztott adaggal, illetve gyakorisággal kell tovább kezelni. A kezelés további folytatását alaposan meg kell fontolni azoknál a betegeknél, akiknél az első 12 héten belül, illetve a dózismódosítást követően egyértelmű terápiás előny nem mutatkozik.

Közepesen súlyos és súlyos fokú, aktív Crohn-betegség

5 mg/ttkg intravénás infúzióban adandó, amit további 5 mg/ttkg-os infúzió követ az első infúzió utáni 2. héten. Amennyiben a beteg 2 adag után nem reagál, további infliximab-kezelés nem adható. Az első infúzióra 6 héten belül nem reagáló betegek további infliximab-kezelését nem támasztják alá a rendelkezésre álló adatok.

Reagáló betegeknél a tovább folytatott kezelés alternatívái:

- Fenntartó kezelés: 5 mg/ttkg további infúzió az első infúzió utáni 6. héten, majd ezt követően minden 8. héten, vagy
- Ismételt kezelés: 5 mg/ttkg infúzió, ha a betegség jelei és tünetei kiújulnak (lásd „Ismételt kezelés” bekezdést alább, valamint a 4.4 pont).

Annak ellenére, hogy összehasonlító adatok nem állnak rendelkezésre, olyan betegektől származó korlátozott mennyiségű adat, akik kezdetben reagáltak az 5 mg/ttkg adagra, de ez a válasz megszűnt, azt mutatja, hogy egyes betegek az adag emelésével újra reagálókka válhatnak (lásd 5.1 pont). A kezelés tovább folytatását alaposan meg kell fontolni azoknál a betegeknél, akiknél dózismódosítás után sem mutatkozik terápiás előny.

Fisztulaképződéssel járó, aktív Crohn-betegség

5 mg/ttkg intravénás infúzióban adandó, amit további 5 mg/ttkg-os infúzió követ az első infúzió utáni 2. és 6. héten. Ha a beteg nem reagál a 3 adagolást követően, további infliximab-kezelés nem adható.

Reagáló betegeknél a tovább folytatott kezelés lehetséges módjai:

- fenntartó kezelés: további 5 mg/ttkg-os infúziók 8 hetente, vagy
- ismételt kezelés: 5 mg/ttkg infúzió, ha a betegség jelei és tünetei kiújulnak, majd 5 mg/ttkg-os infúziók 8 hetente (lásd „Ismételt kezelés” bekezdést alább, valamint a 4.4 pont).

Annak ellenére, hogy összehasonlító adatok nem állnak rendelkezésre, olyan betegektől származó korlátozott mennyiségű adat, akik kezdetben reagáltak az 5 mg/ttkg adagra, de ez a válasz megszűnt, azt mutatja, hogy egyes betegek az adag emelésével újra reagálókka válhatnak (lásd 5.1 pont). A kezelés tovább folytatását alaposan meg kell fontolni azoknál a betegeknél, akiknél dózismódosítás után sem mutatkozik terápiás előny.

Crohn-betegségben a betegség jeleinek és tüneteinek kiújulásakor alkalmazott ismételt kezelés hatékonyságára vonatkozó tapasztalatok korlátozottak, és a tovább folytatott kezelés lehetséges módjainak előnyeire és kockázataira vonatkozó összehasonlító adatok nem állnak rendelkezésre.

Colitis ulcerosa

5 mg/ttkg intravénás infúzióban adandó, amit további 5 mg/ttkg-os infúzió követ az első infúzió utáni 2. és 6. héten, ezután minden 8. héten.

A rendelkezésre álló adatok azt mutatják, hogy a klinikai válasz általában 14 hetes kezeléson belül, azaz 3 adag után kialakul. A kezelés tovább folytatását alaposan meg kell fontolni azoknál a betegeknel, akiknel ezen idó alatt egyértelmú terápiás elöny nem mutatkozik.

Spondylitis ankylopoetica

5 mg/ttkg intravénás infúzióban adandó, amit további 5 mg/ttkg-os infúzió követ az első infúzió utáni 2. és 6. héten, ezután minden 6-8. héten. Ha a beteg nem reagál 6 héten belül (a 2. adag után), további infliximab-kezelés nem adható.

Arthritis psoriatica

5 mg/ttkg intravénás infúzióban adandó, amit további 5 mg/ttkg-os infúzió követ az első infúzió utáni 2. és 6. héten, ezután minden 8. héten.

Psoriasis

5 mg/ttkg intravénás infúzióban adandó, amit további 5 mg/ttkg-os infúzió követ az első infúzió utáni 2. és 6. héten, majd azután minden 8. héten. Ha a beteg nem reagál 14 hét után (a 4. adag után), további infliximab-kezelés nem adható.

Ismételt kezelés Crohn-betegségben és rheumatoid arthritisben

Ha a betegség jelei és tünetei kiújulnak, az utolsó infúziót követő 16 héten belül ismét lehet alkalmazni a Zessly-t. Klinikai vizsgálatok során a késői típusú túlérzékenységi reakciók nem voltak gyakoriak és 1 évnél rövidebb infliximabmentes időszak után jelentkeztek (lásd 4.4 és 4.8 pont). Több mint 16 hetes infliximabmentes időszak után végzett ismételt kezelés biztonságossága és hatásossága nincs igazolva. Ez vonatkozik mind a Crohn-betegekre, mind pedig a rheumatoid arthritises betegekre.

Ismételt kezelés colitis ulcerosában

A 8 hetenkénti adagolástól eltérő ismételt kezelés hatásosságát és biztonságosságát nem állapították meg (lásd 4.4 és 4.8 pont).

Ismételt kezelés spondylitis ankylopoeticában

A 6-8 hetenkénti adagolástól eltérő ismételt kezelés hatásosságát és biztonságosságát nem állapították meg (lásd 4.4 és 4.8 pont).

Ismételt kezelés arthritis psoriaticában

A 8 hetenkénti adagolástól eltérő ismételt kezelés hatásosságát és biztonságosságát nem állapították meg (lásd 4.4 és 4.8 pont).

Ismételt kezelés psoriasisban

Egy 20 hetes intervallumot követő, egyetlen infliximab-adaggal psoriasisban végzett kezelésből származó korlátozott tapasztalatok az első indukciós kezeléshez képest csökkent hatásosságot és az enyhe-közepesen súlyos infúziós reakciók nagyobb gyakoriságát mutatták (lásd 5.1 pont).

A betegség fellángolását követően alkalmazott indukciós kezelés megismétlésével szerzett korlátozott tapasztalatok alapján az infúziós reakcióknak a 8-hetenként adott fenntartó kezelés esetén észleltekhez viszonyított gyakoribb előfordulására lehet következtetni, beleértve a súlyos reakciókat is (lásd 4.8 pont).

Ismételt kezelés az egyes indikációkban

Amennyiben a fenntartó kezelés megszakításra kerül, és a kezelés újbóli elkezdésére van szükség, az indukciós kezelés megismétlése nem ajánlott (lásd 4.8 pont). Ebben az esetben a Zessly-kezelést egyetlen dózis beadásával kell újra elkezdeni, amit a fent leírtak szerinti fenntartó kezelésnek kell követnie.

Különleges betegcsoportok

Idősek

Idős betegeken specifikus infliximab-vizsgálatokat nem végeztek. A klinikai vizsgálatok során jelentős, korhoz köthető clearance, illetve megoszlási térfogatbeli eltéréseket nem tapasztaltak. Adagmódosítás nem szükséges (lásd 5.2 pont). Az idős betegek infliximab-kezelésének biztonságosságára vonatkozó további információkat lásd a 4.4 és 4.8 pontban.

Vese- és/vagy májkárosodás

Az infliximabot ezekben a betegpopulációkban nem vizsgálták. Adagolási javaslat nem tehető (lásd 5.2 pont).

Gyermekek és serdülők

Crohn-betegség (6 és 17 éves kor között)

5 mg/ttkg intravénás infúzióban adandó, amit további 5 mg/ttkg-os infúzió követ az első infúzió utáni 2. és 6. héten, ezután minden 8. héten. A rendelkezésre álló adatok nem támasztják alá a további infliximab-kezelést a terápia első 10 hetében nem reagáló gyermekeknél és serdülőknél (lásd 5.1 pont).

A kedvező klinikai hatás fenntartása érdekében egyes betegeknél rövidebb adagolási intervallumra lehet szükség, míg másoknál hosszabb adagolási időköz is elég lehet. Azoknál a betegeknél, akiknél a rövidített adagolási időköz kevesebb, mint 8 hét, a mellékhatások kockázata nagyobb lehet. A rövidített adagolási intervallummal folytatott tartós terápiát gondosan meg kell fontolni azoknál a betegeknél, akiknél az adagolási időköz változása után a további terápiás haszon nem bizonyított.

Az infliximab biztonságosságát és hatásosságát 6 év alatti, Crohn-betegségben szenvedő gyermekek esetében nem vizsgálták. A jelenleg rendelkezésre álló farmakokinetikai adatok leírása az 5.2 pontban található, de az adagolásra vonatkozóan nem tehető javaslat 6 évesnél fiatalabb gyermekek esetében.

Colitis ulcerosa (6 és 17 éves kor között)

5 mg/ttkg intravénás infúzióban adandó, amit további 5 mg/ttkg-os infúzió követ az első infúzió utáni 2. és 6. héten, ezután minden 8. héten. A rendelkezésre álló adatok nem támasztják alá a további infliximab-kezelést a terápia első 8 hetében nem reagáló gyermekgyógyászati betegeknél (lásd 5.1 pont).

Az infliximab biztonságosságát és hatásosságát 6 év alatti, colitis ulcerosában szenvedő gyermekek esetében nem vizsgálták. A jelenleg rendelkezésre álló farmakokinetikai adatok leírása az 5.2 pontban található, de az adagolásra vonatkozóan nem tehető javaslat 6 évesnél fiatalabb gyermekek esetében.

Psoriasis

A 18 évesnél fiatalabb gyermekek és serdülők psoriasis indikációban végzett infliximab-kezelésének hatásosságát és biztonságosságát nem állapították meg. A jelenleg rendelkezésre álló adatok leírása az 5.2 pontban található, de az adagolásra vonatkozóan nem tehető javaslat.

Juvenilis idiopathiás arthritis, arthritis psoriatica és spondylitis ankylopoetica

A 18 évesnél fiatalabb gyermekek és serdülők juvenilis idiopathiás arthritis, arthritis psoriatica és spondylitis ankylopoetica indikációban végzett infliximab-kezelésének hatásosságát és biztonságosságát nem állapították meg. A jelenleg rendelkezésre álló adatok leírása az 5.2 pontban található, de az adagolásra vonatkozóan nem tehető javaslat.

Juvenilis rheumatoid arthritis

A 18 évesnél fiatalabb gyermekek és serdülők juvenilis rheumatoid arthritis indikációban végzett infliximab-kezelésének hatásosságát és biztonságosságát nem állapították meg. A jelenleg rendelkezésre álló adatok leírása a 4.8 és 5.2 pontban található, de az adagolásra vonatkozóan nem tehető javaslat.

Az alkalmazás módja

A Zessly-t intravénásan kell beadni 2 órás időtartam alatt. Minden beteget, aki Zessly infúzióban részesül, az infúzió után legalább 1-2 órán át megfigyelés alatt kell tartani akut infúziós reakciók észlelése miatt. A sürgősségi ellátáshoz szükséges eszközöknek - úgymint adrenalin, antihisztaminok, kortikoszteroidok és endotrachealis tubus - rendelkezésre kell állniuk. Az infúziós reakciók kockázatának csökkentése érdekében a betegeket premedikációban lehet részesíteni, pl. antihisztaminnal, hidrokortizonnal és/vagy paracetammal, és csökkenteni lehet az infúzió sebességét, különösen akkor, ha korábban már fellépett infúziós reakció (lásd 4.4 pont).

Rövidített infúzió felnőtt indikációkban

Gondosan kiválasztott felnőtt betegek esetén, akik az indukciós fázis alatt legalább a 3, kezdeti 2 órás Zessly infúziót toleráltak, és fenntartó kezelést kapnak, fontolóra vehető a rákövetkező infúziók beadási időtartamának legfeljebb 1 órára történő lerövidítése. Amennyiben infúziós reakció lép fel a rövidített infúzióval összefüggésben, a következő kezeléseknél fontolóra vehető egy alacsonyabb infúziós sebesség alkalmazása, amennyiben a terápia folytatódik. A 6 mg/ttkg-nál magasabb dózisu, rövidített infúziók hatását nem vizsgálták (lásd 4.8 pont).

Az elkészítésre és beadásra vonatkozó utasításokat lásd a 6.6 pontban.

4.3 Ellenjavallatok

A készítmény hatóanyagával, más, egérfélékből származó fehérjével vagy a 6.1 pontban felsorolt bármely segédanyaggal szembeni túlérzékenység.

Tuberkulózisos vagy egyéb súlyos fertőzésben – mint például szepszis, tályog és opportunist fertőzés – szenvedő betegek (lásd 4.4 pont).

Közepesen súlyos vagy súlyos fokú szívelégtelenségben (NYHA III/IV osztály) szenvedő betegek (lásd 4.4 és 4.8 pont).

4.4 Különleges figyelmeztetések és az alkalmazással kapcsolatos óvintézkedések

Nyomonkövethetőség

A biológiai gyógyszerek nyomonkövethetőségének javítása érdekében, az alkalmazott készítmény nevét és gyártási tételszámát egyértelműen kell feltüntetni.

Infúziós reakciók és túlérzékenység

Infliximab-kezeléssel kapcsolatban tapasztaltak akut infúziós reakciókat, mint például anafilaxiás sokkot és késleltetett túlérzékenységi reakciót (lásd 4.8 pont).

Az akut infúziós reakció - az anafilaxiás reakciót is beleértve - kifejlődhet az infúzió beadásának ideje alatt (másodperceken belül), vagy néhány órával az infúzió beadását követően. Ha akut infúziós reakció lép fel, az infúzió beadását azonnal meg kell szakítani. A sürgősségi ellátáshoz szükséges eszközöknek - úgymint adrenalin, antihisztaminok, kortikoszteroidok és endotrachealis tubus - rendelkezésre kell állniuk. A betegeket előkezelésben lehet részesíteni, pl. antihisztaminnal, hidrokortizonnal és/vagy paracetamollal az enyhe és átmeneti reakciók megelőzésére.

Infliximabmal szembeni antitestek kialakulhatnak, ami együtt jár az infúziós reakciók gyakoribb megjelenésével. Az infúziós reakciók kis hányada súlyos allergiás reakció volt. Összefüggést figyeltek meg az infliximabmal szembeni antitestek kialakulása és a kezelésre való reagálás csökkent időtartama között. Immunmodulánsok együttes adása összefüggésben áll az infliximabmal szembeni antitestek alacsonyabb incidenciájával és az infúziós reakciók csökkent gyakoriságával.

Az immunmodulánsok együttes adásának hatása kifejezettebb volt az időszakosan kezelt betegek esetében, mint azoknál, akiket fenntartó kezelésben részesítettek. Azon betegek esetében, akiknél felfüggesztik az immunosuppresszánsok adását az infliximab-kezelés előtt vagy alatt, nagyobb az antitestek kialakulásának kockázata. Az infliximabmal szembeni antitestek nem mindig mutathatók ki a szérummintákban. Ha súlyos reakció történik, tüneti kezelést kell alkalmazni, és tilos folytatni a Zessly infúzió adását (lásd 4.8 pont).

Klinikai vizsgálatok során késleltetett túlérzékenységi reakciókról számoltak be. A rendelkezésre álló adatok arra engednek következtetni, hogy az infliximabmentes időszak növekedésével fokozódik a késleltetett túlérzékenységi reakció jelentkezésének veszélye. A betegek figyelmét fel kell hívni, hogy forduljanak azonnal orvoshoz, ha bármilyen késleltetett mellékhatást tapasztalnak (lásd 4.8. pont). Ha egy hosszabb periódus után a betegek ismételt kezelésben részesülnek, gondosan monitorozni kell őket a késleltetett túlérzékenységi reakció jeleinek és tüneteinek vonatkozásában.

Fertőzések

A betegeket gondosan monitorozni kell a fertőzések – beleértve a tuberkulózist – vonatkozásában a Zessly-kezelés megkezdése előtt, az alatt és a kezelés befejezése után. Mivel az infliximab eliminációja 6 hónapig is eltarthat, a monitorozást ezen időszak alatt is folytatni kell. Tilos Zessly-vel tovább kezelni a beteget, ha súlyos fertőzés vagy szepszis alakul ki.

Körültekintően kell eljárni, amikor a Zessly alkalmazását olyan beteg esetében tervezik, aki krónikus fertőzésben szenved vagy kórtörténetében visszatérő fertőzés szerepel, ideértve az egyidejűleg alkalmazott immunosuppresszív kezelést. A betegeket szükség szerint tájékoztatni kell a fertőzésekre vonatkozó lehetséges kockázati tényezőkről, azok elkerüléséről.

A tumornekrózis faktor alfa (TNF_{α}) gyulladást közvetít és módosítja a sejt-immunválaszt. Kísérletes adatok szerint a TNF_{α} -nak jelentős szerepe van az intracelluláris fertőzések legyőzésében.

A klinikai tapasztalatok azt mutatják, hogy egyes, infliximabmal kezelt betegnél a szervezet fertőzéssel szembeni védekezőképessége meggyengül.

Megemlítendő, hogy a TNF_{α} szuppressziója elfedheti a fertőzés tüneteit, mint például a lázat. A súlyos fertőzések atípusos klinikai megnyilvánulásainak, valamint a ritka és nem szokványos fertőzések típusos klinikai megnyilvánulásainak korai felismerése rendkívül fontos a diagnózis minél gyorsabb felállítása és a kezelés minél hamarabb történő elindítása szempontjából.

A TNF -gátlókkal kezelt betegek fogékonyabbak a súlyos fertőzések iránt.

Infliximabmal kezelt betegekben tuberkulózis, bakteriális fertőzés, a szepszist és a tüdőgyulladást is beleértve, invazív gomba, vírus és más oportunisták fertőzések kialakulását észlelték. Ezek közül a fertőzések közül némelyik halálos kimenetelű volt; a leggyakrabban jelentett oportunisták fertőzések, 5% feletti halálozási aránnyal, a pneumocystosis, a candidiasis, a listeriosis és az aspergillosis voltak.

Azokat a betegeket, akiknél új keletű fertőzés alakul ki a Zessly-kezelés során, szoros megfigyelés alatt kell tartani és teljes kivizsgálásnak kell alávetni. A Zessly adását abba kell hagyni, ha a betegnél súlyos fertőzés vagy szepszis lép fel, és megfelelő antimikrobás vagy gomba elleni kezelést kell kezdeni, ameddig a fertőzés meg nem szűnik.

Tuberkulózis

Infliximab-kezelésben részesülő betegek esetében beszámoltak aktív tuberkulózisról. Megemlítendő, hogy e jelentések többségében a tuberculosis extrapulmonalis volt, és helyi, illetve disszeminált betegség formájában jelentkezett.

A Zessly-kezelés megkezdése előtt minden beteg esetében fel kell mérni, hogy fennáll-e aktív vagy inaktív (latens) tuberkulózis. Ez a felmérés magában foglalja a részletes anamnézis felvételét, beleértve az egyéni tuberkulózisos kórelőzményt, valamint korábbi tuberkulózis kontaktálás lehetőségét, és a korábbi és/vagy jelenlegi immunszuppresszív terápiát. Megfelelő szűrővizsgálatot (pl. tuberkulin-bőrpróbát, mellkas-röntgenvizsgálatot, és/vagy IGRA [Interferon Gamma Release Assay]-tesztet) kell végezni minden betegnél (a helyi ajánlások figyelembevételével). Ajánlatos a vizsgálatok elvégzését feltüntetni a beteglemezletető kártyán. Felhívjuk a kezelőorvosok figyelmét, hogy a tuberkulin-bőrpróbának lehet álnegatív eredménye, különösen a súlyos betegségben szenvedők és a csökkent immunitású betegek esetében.

A Zessly-kezelést tilos elkezdni, ha aktív tuberkulózist diagnosztizáltak (lásd 4.3 pont).

Látens tuberkulózis-gyanú esetén tuberkulózis-kezelésben jártas orvossal kell konzultálni. Az alábbiakban vázolt helyzetek mindegyikében nagyon gondosan mérlegelni kell a Zessly-kezelés haszon/kockázat arányát.

Ha inaktív (latens) tuberkulózist diagnosztizáltak, el kell kezdeni a latens tuberkulózis antituberkulotikus terápiáját a Zessly-kezelés megkezdése előtt a helyi ajánlásoknak megfelelően.

Olyan betegeknél, akik számos, tuberkulózisra hajlamosító tényezővel rendelkeznek és látens tuberkulózis tesztjük negatív, a Zessly elkezdése előtt mérlegelendő az antituberkulotikus kezelés.

Mérlegelendő továbbá az antituberkulotikus kezelés a Zessly elkezdése előtt olyan betegeknél is, akik kórtörténetében szerepel aktív vagy látens tuberkulózis, és ennek megfelelő kezelését nem lehet bizonyítani.

Néhány aktív tuberkulózis esetről számoltak be infliximabbal kezelt betegeknél a látens tuberkulózis kezelése alatt és után.

Minden beteget tájékoztatni kell, hogy forduljon orvoshoz, ha tuberkulózisra utaló tüneteket, panaszokat (pl. tartós köhögés, sorvadás/súlyvesztés, hőemelkedés) észlel a Zessly-kezelés alatt vagy az után.

Invazív gombafertőzések

Amennyiben a Zessly-vel kezelt betegeknél súlyos szisztémás betegség alakul ki, invazív gombafertőzésre, például aspergillosisra, candidiasisra, pneumocystosisra, histoplasmosisra, coccidioidomycosisra vagy blastomycosisra kell gyanakodni, és a beteg kivizsgálásakor korai stádiumban konzultálni kell egy, az invazív gombafertőzések diagnosztizálásában és kezelésében jártas szakorvossal. Az invazív gombafertőzéseknek a disszeminált, mintsem a lokalizált formában jelentkezhetnek, továbbá az antigén- és antitest-vizsgálat eredménye negatív lehet egyes aktív fertőzésben szenvedő betegeknél. A végleges diagnózis megállapításáig is ajánlott a gombafertőzés kezelésének empirikus módon történő megkezdése, mérlegelve a súlyos gombafertőzés, illetve a gomba elleni kezelés veszélyeit.

Azoknál a betegeknél, akik olyan területeken laknak vagy olyan területekre utaznak, ahol az invazív gombafertőzés, mint például a histoplasmosis, coccidiomycosis vagy blastomycosis endémiás, a Zessly-kezelés előnyét és kockázatát a Zessly-kezelés megkezdése előtt gondosan mérlegelni kell.

Fisztulaképződéssel járó Crohn-betegség

Fisztulaképződéssel járó Crohn-betegségben szenvedő olyan betegek esetében, akiknél akut gennyes fisztulák vannak jelen, nem szabad megkezdeni a Zessly-kezelést, amíg a lehetséges fertőzési források, különösen a tályogok meglétét ki nem zárták (lásd 4.3 pont).

A hepatitis B-vírus (HBV) reaktivációja

A hepatitis B-vírus reaktivációja következett be TNF-antagonista kezelésben – az infliximabot is beleértve – részesülő olyan betegeknél, akik e vírus krónikus hordozói. Néhány eset halálos kimenetelű volt.

A betegeknél a Zessly-kezelés megkezdése előtt vizsgálni kell a HBV-fertőzés meglétét. HBV-fertőzöttnek bizonyult betegek esetében tanácsos a B-vírus-hepatitis kezelésében gyakorlott szakorvossal konzultálni. A Zessly-kezelést igénylő HBV-hordozóknál a terápia ideje alatt, valamint az azt követő néhány hónapon át szorosan ellenőrizni kell az aktív HBV-fertőzésre utaló jeleket és tüneteket. TNF-antagonista kezelésben, s emellett – a HBV reaktiválódás megakadályozása érdekében – vírus elleni kezelésben is részesülő HBV-hordozókkal kapcsolatosan nem áll megfelelő adat rendelkezésre. Azoknál a betegeknél, akiknél a HBV-fertőzés reaktiválódik, a Zessly-kezelést le kell állítani és – megfelelő szupportív terápia mellett – hatásos vírus elleni kezelést kell kezdeni.

Hepatobiliáris történések

Az infliximab-kezelés kapcsán a forgalomba hozatalt követően sárgaság és nem infekciós eredetű hepatitis jelentkezését tapasztalták, ezek némelyike autoimmun hepatitis jellegzetességeit mutatta. Izolált esetekben májelégtelenség lépett fel, mely miatt májtranszplantációt végeztek, vagy amely halálos kimenetelű volt. Májfunkciós rendellenesség tüneteit és jeleit mutató betegek esetében meg kell állapítani, hogy károsodott-e a máj. Amennyiben sárgaság alakul ki és/vagy az ALT-emelkedés eléri, illetve meghaladja a normálérték felső határának ötszörösét, a Zessly-kezelést le kell állítani, és az eltérést alaposan ki kell vizsgálni.

TNF-alfa-gátló és anakinra együttes adása

Anakinra és etanercept - egy másik TNF $_{\alpha}$ -t gátló anyag - együttes adásakor súlyos fertőzéseket és neutropeniát figyeltek meg klinikai vizsgálatokban, azonban klinikai előny nem származott az etanercept monoterápiában történő alkalmazásához képest. Az etanercept és anakinra kombinációs kezeléskor megfigyelt mellékhatások jellege miatt hasonló toxicitást eredményezhet az anakinra és más TNF $_{\alpha}$ -t gátló anyag kombinációja. Ezért a Zessly anakinrával történő kombinációja nem javasolt.

TNF-alfa-gátló és abatacept együttes adása

Klinikai vizsgálatokban abatacept és a TNF-antagonisták együttes adásakor a fertőzések – beleértve a súlyos fertőzéseket – előfordulási gyakoriságának emelkedését figyelték meg a TNF-antagonisták monoterápiában történő alkalmazásához képest, miközben klinikailag kedvezőbb hatást nem észleltek. A Zessly és az abatacept kombinációja nem javasolt.

Együttes alkalmazás más biológiai terápiákkal

Nem áll rendelkezésre elegendő információ az infliximab és olyan egyéb biológiai terápiák együttes alkalmazására vonatkozólag, melyeket ugyanazoknak a betegségeknek a kezelésére alkalmaznak, mint az infliximabot. Az infliximab és ezen biológiai terápiák együttes alkalmazása a fertőzés fokozott kockázatának lehetősége és egyéb lehetséges farmakológiai kölcsönhatások miatt nem javasolt.

Váltás biológiai DMARD-ok között

Óvatosan kell eljárni, és a betegeket folyamatosan figyelni kell az egyik biológiai terápiáról a másikra való áttérés esetén, mivel az egymást átfedő biológiai aktivitás tovább fokozhatja a mellékhatások, beleértve a fertőzés kockázatát is.

Oltások

A betegeket, amennyiben lehetséges, a Zessly-kezelés megkezdése előtt javasolt az aktuális vakcinációs módszertani ajánlásoknak megfelelő összes oltással ellátni. Az infliximab-kezelésben részesülő betegek kaphatnak egyidejűleg oltásokat is, amennyiben azok nem tartalmaznak élő kórokozót (lásd 4.5 és 4.6 pont).

A 2. vizsgálatban egy 90, rheumatoid arthritisben szenvedő felnőtt betegből álló alcsoportban az egyes kezelési csoportokban (metotrexát egyúttal: placebóval [n = 17], 3 mg/ttkg [n = 27] vagy 6 mg/ttkg infliximabbal [n = 46]) a betegek hasonló arányban értek el hatékony, kétszeres ellenanyag-titer-növekedést a polivalens pneumococcus-poliszacharid vakcinától, ami arra utal, hogy az infliximabot nem befolyásolta a T-sejttől független humorális immunválaszokat. A különféle indikációkban (pl.: rheumatoid arthritis, psoriasis, Crohn-betegség) közölt szakirodalomban szereplő vizsgálatok azonban arra utalnak, hogy a TNF-gátló terápiával, beleértve az infliximabot is, végzett kezelések alatt beadott, nem élő kórokozót tartalmazó vakcinák alacsonyabb immunválaszt válhatnak ki, mint a TNF-gátló terápiában nem részesülőknél.

Élő kórokozót tartalmazó vakcinák/terápiás alkalmazású fertőző ágensek

A TNF-gátló kezelésben részesülő betegek élő kórokozót tartalmazó vakcinával történő oltása következtében kialakuló oltási reakcióval kapcsolatban, illetve az élő kórokozót tartalmazó vakcinákkal másodlagosan átvitt fertőzésekkel kapcsolatban korlátozott mennyiségű adat áll rendelkezésre. Az élő kórokozót tartalmazó vakcinák alkalmazása klinikailag manifesztálódó fertőzések kialakulásához vezethet, a disszeminált fertőzéseket is beleértve. Élő kórokozót tartalmazó vakcinák alkalmazása a Zessly-kezeléssel egyidejűleg nem javasolt.

Csecsemők expozíciója *in utero*

In utero infliximab-expozíció után átesett csecsemőknél a születés után végzett BCG vakcinációt követően fatális kimenetelű disszeminált Bacillus Calmette–Guérin (BCG) fertőzésről számoltak be. *In utero* infliximab-expozíció után átesett csecsemők esetében a születést követően 12 hónapos várakozási időt javasolt tartani az élő kórokozót tartalmazó vakcinák alkalmazása előtt. Abban az esetben mérlegelhető élő kórokozót tartalmazó vakcinával történő oltás ennél korábban, ha a csecsemőnél nem kimutatható az infliximab szérumszintje vagy az infliximab alkalmazása csak a terhesség első trimeszterében történt, illetve ha az adott csecsemőnél ennek klinikai előnye egyértelmű (lásd 4.6 pont).

Csecsemők expozíciója anyatejen keresztül

Élő kórokozót tartalmazó vakcina alkalmazása anyatejjel táplált csecsemőknél az anya infliximab kezelésének ideje alatt nem javasolt, kivéve abban az esetben, ha nem mutathatók ki a csecsemőnél az infliximab szérumszintjei (lásd 4.6 pont).

Terápiás alkalmazású fertőző ágensek

A terápiás alkalmazású fertőző ágensek egyéb alkalmazása, mint pl. az élő, gyengített baktériumok (pl. hólyagtumrok esetén alkalmazott intravesicalis BCG-kezelés), klinikailag manifesztálódó fertőzések kialakulásához vezethetnek, a disszeminált fertőzéseket is beleértve. Terápiás alkalmazású fertőző ágensek alkalmazása Zessly-kezeléssel egyidejűleg nem javasolt.

Autoimmun folyamatok

A TNF-gátló kezelés okozta relatív TNF $_{\alpha}$ -hiány autoimmun folyamatot indukálhat. Ha a Zessly-kezelést követően a betegnél lupusszerű tünetegyüttes fejlődik ki, és kétszálú-DNS elleni antitest-pozitivitás áll fenn, tilos tovább adni a Zessly-t (lásd 4.8 pont).

Neurológiai történések

A TNF-gátlók, köztük az infliximab alkalmazását összefüggésbe hozták központi idegrendszeri demyelinisatiós betegségek, köztük sclerosis multiplex, valamint perifériás demyelinisatiós betegségek, köztük Guillan–Barré-szindróma újonnan jelentkező vagy súlyosbodó klinikai és/vagy radiológiai tüneteinek megjelenésével. A Zessly alkalmazása előtt gondosan mérlegelni kell a TNF-gátló kezelés haszon/kockázat arányát olyan betegek esetében, akiknél a demyelinisatiós betegség a közelmúltban alakult ki, vagy a körelőzményben ez szerepel. Ha ezek a betegségek kialakulnak, a Zessly-kezelés befejezését kell mérlegelni.

Malignomák és lymphoproliferatív betegségek

A TNF-gátló szerekkel végzett, klinikai vizsgálatok kontrollos fázisai során a TNF-gátlót kapott betegek körében nagyobb számban észleltek malignomákat, köztük lymphomát, mint a kontrollcsoport betegeinél. Az infliximabbal az összes jóváhagyott indikációban végzett klinikai vizsgálat során az infliximabbal kezelt betegek esetében magasabb volt a lymphoma incidenciája, mint az az általános népesség körében várható, de a lymphoma kialakulása ritka volt. A TNF-antagonistákkal kezelt betegeknél a forgalomba hozatalt követően leukaemiás eseteket jelentettek. A hosszú ideje fennálló, magas aktivitású gyulladásgos betegségben szenvedő rheumatoid arthritises betegek esetében a lymphoma, illetve a leukaemia kialakulásának kockázata alapvetően fokozott, ami bonyolítja a kockázat megbecslését.

Egy tájékoztató jellegű klinikai vizsgálatban, melyben az infliximab alkalmazását középsúlyos-súlyos krónikus obstruktív tüdőbetegségben (COPD) szenvedőkön mérték fel, az infliximabbal kezelt betegeknél több malignomát jelentettek, mint a kontrollok esetében. Minden beteg kórtörténetében erős dohányzás szerepelt. Körültekintően kell eljárni, amikor az alkalmazást olyan betegek esetében tervezik, akiknél fokozott a malignomák kockázata az erős dohányzás miatt.

Jelenlegi ismereteink szerint a TNF-gátló kezelésben részesülő betegeknél lymphoma, illetve egyéb malignus betegségek kialakulásának rizikója nem zárható ki (lásd 4.8 pont). Körültekintően kell eljárni, amikor TNF-gátló kezelést olyan betegek esetében terveznek, akiknek a kórtörténetében malignoma szerepel, illetve amikor kezelés folytatását tervezik olyan betegek esetében, akiknél malignoma alakul ki.

Szintén elővigyázatosság szükséges psoriasisos betegek esetében, akiknek a kórtörténetében kiterjedt immunszuppresszív vagy tartós PUVA-kezelés szerepel.

Forgalomba hozatalt követően a TNF-antagonistákkal – beleértve az infliximabot is – kezelt gyermekeknél, serdülőknél és fiatal felnőtteknél (22 éves korig), olykor halálos kimenetelű rosszindulatú daganatokat jelentettek (a kezelés elkezdése \leq 18 éves kor). Az esetek hozzávetőleg fele lymphoma volt. A többi eset különféle rosszindulatú daganat volt, beleértve az általában immunszuppresszióval együttjáró, ritka típusú rosszindulatú daganatokat is. A TNF-antagonistákkal kezelt betegeknél nem zárható ki a rosszindulatú daganatok kialakulásának veszélye.

A forgalomba hozatalt követően hepatosplenicus T-sejtes lymphomás (HSTCL) eseteket jelentettek TNF-gátló kezelésben részesült (az infliximabot is beleértve) betegeknél. Ez a ritka típusú T-sejtes lymphoma nagyon agresszív lefolyású, és rendszerint halálos kimenetelű. E betegek majdnem mindegyike a TNF-gátlóval egyidejűleg vagy közvetlenül az előtt azatiopirin- vagy 6-merkaptopurin-kezelésben részesült. Az infliximabbal kapcsolatos esetek túlnyomó többsége Crohn-betegségben vagy colitis ulcerosában szenvedő betegeknél fordult elő, és többségük serdülő vagy fiatal férfi volt. Az AZA vagy 6-MP és a Zessly egyúttadásának lehetséges veszélyét gondosan mérlegelni kell. A

hepatosplenicus T-sejtes lymphoma kialakulásnak kockázata az infliximabbal kezelt betegeknek nem zárható ki (lásd 4.8 pont).

Melanómát és Merkel-sejtes karcinómát jelentettek TNF-gátló terápiával – beleértve az infliximabot is – kezelt betegeknek (lásd 4.8 pont). A bőr időszakos vizsgálata javasolt, különösen a bőrrák kockázati tényezőivel rendelkező betegeknek.

Egy, a svéd országos betegnyilvántartási adatok felhasználásával végzett, populációs, retrospektív kohorszvizsgálat az infliximabbal kezelt rheumatoid arthritises nők körében a méhnyakrák megnövekedett incidenciáját mutatta ki a biológiai kezelésben nem részesült betegekhez vagy az átlagpopulációhoz képest, beleértve a 60 év felettieket is. A Zessly-vel kezelt nőknél, beleértve a 60 év felettieket is, továbbra is rendszeres szűrővizsgálatot kell végezni.

Minden olyan colitis ulcerosás beteget, akinél fokozott a dysplasia, illetve a vastagbél-karcinóma kialakulásának veszélye (például hosszú ideje fennálló colitis ulcerosa, vagy primer szklerotizáló cholangitis), vagy akinek a távolabbi anamnézisében dysplasia, illetve vastagbél-karcinóma szerepel, dysplasia irányában rendszeres időközönként szűrni kell a terápia megkezdése előtt és a betegség kórlefolyása alatt. A vizsgálatnak tartalmaznia kell kolonoszkópiát és biopsziákat, a helyi aljánlásoknak megfelelően. A jelenleg rendelkezésre álló adatok nem utalnak arra, hogy az infliximab-kezelés befolyásolja a dysplasia vagy a vastagbélrák kialakulásának kockázatát.

Mivel nem határozták meg az infliximabbal kezelt, újonnan diagnosztizált dysplasiás betegek esetében a rákkialakulás fokozott veszélyének lehetőségét, a kezelőorvosnak alaposan mérlegelnie kell a kezelés folytatásának előnyét és kockázatát az egyes betegek esetében.

Szívelégtelenség

A Zessly-t körültekintően kell használni enyhe fokú szívelégtelenség esetén (NYHA I/II). A betegeket gondosan monitorozni kell, és a kezelést tilos folytatni, ha a szívelégtelenségnek újabb tünetei jelentkeznek, vagy a már meglévő tünetek rosszabbodnak (lásd 4.3 és 4.8 pont).

Hematológiai reakciók

TNF-antagonistákat, köztük infliximabot kapó betegeknek is beszámoltak pancytopeniáról, leukopeniáról, neutropeniáról és thrombocytopeniáról. Minden beteget tájékoztatni kell, hogy azonnal forduljon orvoshoz, amennyiben véképeltérésre utaló jeleket és tüneteket észlel (pl. tartós láz, bevérzések, vérzés, sápadtság). A Zessly-kezelés leállítását igazolt, jelentős hematológiai eltérést mutató betegeknek meg kell fontolni.

Egyéb

Infliximabbal kezelt, műtéten – beleértve az arthroplastikát - átesett betegek esetében korlátozottak a biztonságosságra vonatkozó tapasztalatok. Műtétek tervezésénél figyelembe kell venni, hogy az infliximabnak hosszú a felezési ideje. Ha a beteget Zessly-kezelés ideje alatt műteni kell, gondos monitorozásra van szükség a fertőzések vonatkozásában, és meg kell tenni a megfelelő intézkedéseket.

Crohn-betegségben a kezelésre való reagálás elmaradása fixált fibroticus szűkület jelenlétére utalhat, amely sebészeti kezelést igényelhet. Nincs arra utaló bizonyíték, hogy az infliximab fibrotikus szűkületet okozna, vagy azt súlyosbítaná.

Különleges betegcsoportok

Idősek

Az infliximab-kezelés során, a 65 éves és ennél idősebb betegek körében gyakrabban fordult elő súlyos fertőzés, mint a 65 évesnél fiatalabb betegeknek. Ezek némelyike halálos kimenetelű volt. A fertőzésveszélyre idősek kezelése esetén különösen ügyelni kell (lásd 4.8 pont).

Gyermekek és serdülők

Fertőzések

Klinikai vizsgálatok során a gyermekgyógyászati betegpopulációnál gyakrabban jelentettek fertőzéseket, mint a felnőtt betegpopulációnál (lásd 4.8 pont).

Oltások

A gyermekeket és serdülőket, amennyiben lehetséges, a Zessly-kezelés megkezdését megelőzően javasolt az aktuális vakcinációs módszertani ajánlásoknak megfelelő összes oltással ellátni. Az infliximab-kezelésben részesülő gyermekek és serdülők kaphatnak egyidejűleg oltásokat is, amennyiben azok nem tartalmazzak élő kórokozót (lásd 4.5 és 4.6 pont).

Malignomák és lymphoproliferatív kórképek

TNF-gátlókkal (az infliximabot is beleértve) kezelt (a terápiát ≤ 18 éves korban kezdték el) gyermekek, serdülők és fiatal felnőttek (22 éves korig) körében malignómákat jelentettek a forgalomba hozatalt követően, melyek olykor halálos kimenetelűek voltak. Körülbelül az esetek felében lymphomákról volt szó. A többi eset különböző malignómákat, belérv a ritka, általában az immunszuppresszióval összefüggő malignómákat foglalt magában. A TNF-gátlókkal kezelt gyermekek és serdülők esetében a malignómák kialakulásának a kockázata nem zárható ki.

A forgalomba hozatalt követően hepatosplenikus T-sejtes lymphomás (HSTCL) eseteket jelentettek TNF-gátló kezelésben részesült (az infliximabot is beleértve) betegeknél. Ez a ritka típusú T-sejtes lymphoma nagyon agresszív lefolyású, és rendszerint halálos kimenetelű. E betegek majdnem mindegyike a TNF-gátlóval egyidejűleg vagy közvetlenül az előtt azatiopirin- vagy 6-merkaptopurin-kezelésben részesült. Az infliximabbal kapcsolatos esetek túlnyomó többsége Crohn-betegségben vagy colitis ulcerosában szenvedő betegeknél fordult elő, és többségük serdülő vagy fiatal férfi volt. Az AZA vagy 6-MP és a Zessly együttes adásának lehetséges veszélyét gondosan mérlegelni kell. A hepatosplenikus T-sejtes lymphoma kialakulásának a kockázata az infliximabbal kezelt betegeknél nem zárható ki (lásd 4.8 pont).

Nátriumtartalom

A Zessly kevesebb mint 1 mmol (23 mg) nátriumot tartalmaz adagonként, azaz gyakorlatilag „nátriummentes”.

A Zessly ugyanakkor 9 mg/ml-es (0,9%-os) nátrium-klorid injekciós oldatban hígítandó. Ezt kontrollált nátrium diétán levő betegeknél figyelembe kell venni (lásd 6.6 pont).

4.5 Gyógyszerkölcsonhatások és egyéb interakciók

Interakciós vizsgálatokat nem végeztek.

Rheumatoid arthritisben, arthritis psoriaticában és Crohn-betegségben szenvedő betegeknél vannak arra utaló jelek, hogy az egyidejűleg alkalmazott metotrexát és más immunmodulátor csökkenti az infliximabbal szembeni antitestek kialakulását és növeli a plazmában az infliximab koncentrációját. Az eredmények azonban nem teljesen megbízhatók, mivel az infliximab szérumanalízisének és az infliximabbal szembeni antitestek meghatározásának módszerei nem elég pontosak.

A kortikoszteroidok nincsenek hatással klinikailag jelentős mértékben az infliximab farmakokinetikájára.

Nem javasolt a Zessly és olyan egyéb biológiai terápiák – beleértve az anakinrát és az abataceptet – együttes alkalmazása, melyeket ugyanazoknak a betegségeknek a kezelésére alkalmaznak, mint a Zessly-t (lásd 4.4 pont).

Élő kórokozót tartalmazó vakcinák alkalmazása Zessly-kezeléssel egyidejűleg nem javasolt. *In utero* infliximab-expozíció után átesett csecsemőknél a születést követően 12 hónapig szintén nem javasolt élő kórokozót tartalmazó vakcinákat alkalmazni. Abban az esetben mérlegelhető élő kórokozót tartalmazó vakcinával történő oltás ennél korábban, ha a csecsemőnél nem kimutatható az infliximab szérumszintje vagy az infliximab alkalmazása csak a terhesség első trimeszterében történt, illetve ha az adott csecsemőnél ennek klinikai előnye egyértelmű (lásd 4.4 pont).

Élő kórokozót tartalmazó vakcina alkalmazása anyatejjel táplált csecsemőknél az anya infliximab kezelésének ideje alatt nem javasolt, kivéve abban az esetben, ha nem mutathatók ki a csecsemőnél az infliximab szérumszintjei (lásd 4.4 és 4.6 pont).

Terápiás alkalmazású fertőző ágensek alkalmazása Zessly-kezeléssel egyidejűleg nem javasolt (lásd 4.4 pont).

4.6 Termékenység, terhesség és szoptatás

Fogamzóképes korban lévő nők

Fogamzóképes korban lévő nőknek fontolóra kell venniük megfelelő fogamzásgátló módszer alkalmazását a terhesség megelőzésére, és azt az utolsó Zessly-kezelés után legalább 6 hónapig folytatniuk kell.

Terhesség

A prospektív módon gyűjtött, csekély számú, infliximab-hatásnak kitett terhesség, amely ismert kimenetelű élveszületéssel végződött – beleértve az első trimeszter alatti, körülbelül 1 100 expozíciót is – nem jelzi az újszülötteknél előforduló rendellenességek gyakoriságának növekedését.

Egy Észak-Európában végzett, megfigyeléses vizsgálat alapján a terhesség alatt (immunmodulánsokkal/kortikoszteroidokkal vagy ezek nélkül, 270 terhesség) infliximab-hatásnak kitett nőknél megnövekedett kockázatot (esélyhányados, 95%-os CI; p-érték) figyeltek meg császármetszés (1,50, 1,14-1,96; p = 0,0032), koraszülés (1,48, 1,05-2,09; p = 0,024) a gesztációs időhöz viszonyítva kis termet (2,79, 1,54-5,04; p = 0,0007) és alacsony születési súly (2,03, 1,41-2,94; p = 0,0002) tekintetében a csak immunmodulátorok- és/vagy kortikoszteroidok hatásának kitett nőkhöz képest (6 460 terhesség). Az infliximab-expozíció és/vagy az alapbetegség súlyosságának esetleges szerepe továbbra sem egyértelmű.

A TNF α -gátlást okozó hatása miatt a terhes nőnek adott infliximab hatással lehet az újszülött normál immunválaszára. Egereken végzett fejlődéstani toxicitásvizsgálat során, olyan analóg antitestet használva, amely szelektíven gátolja az egér-TNF α funkcionális aktivitását, nem tapasztaltak anyai károsodásra, embriotoxicitásra vagy teratogenitásra utaló jeleket (lásd 5.3 pont).

Korlátozott klinikai tapasztalat áll rendelkezésre. Az infliximabot terhesség alatt csak akkor szabad alkalmazni, ha az egyértelműen szükséges.

Az infliximab átjut a placentán, és a terhesség alatt infliximabbal kezelt nők csecsemőinek szérumában a születés után legfeljebb 12 hónapig kimutatható volt. *In utero* infliximab-expozíció után a csecsemők nagyobb fertőzésveszélynek lehetnek kitéve, beleértve a súlyos, disszeminált fertőzést is, amely fatális is válhat. *In utero* infliximab-expozíció után átesett csecsemőknél a születés után 12 hónapig nem ajánlott élő kórokozót tartalmazó vakcina (pl.: BCG-vakcina) alkalmazása (lásd 4.4 és 4.5 pont). Abban az esetben mérlegelhető élő kórokozót tartalmazó vakcinával történő oltás ennél korábban, ha a csecsemőnél nem kimutatható az infliximab szérumszintje vagy az infliximab alkalmazása csak a terhesség első trimeszterében történt, illetve ha az adott csecsemőnél ennek klinikai előnye egyértelmű. Agranulocytosissal járó eseteket szintén jelentettek (lásd 4.8 pont).

Szoptatás

A szakirodalomból származó korlátozott mennyiségű adatok azt mutatják, hogy az infliximab alacsony szintjei kimutathatóak voltak az anyatejben az anyai szérum szinthez képest legfeljebb 5%-os koncentrációban. Az infliximabot a csecsemők szérumában is kimutatták anyatejen keresztül infliximab-expozíciót követően. Bár az anyatejjel táplált csecsemőknél a szisztémás expozíció várhatóan alacsony szintű – az infliximab főként a tápcsatornában történő lebomlása miatt –, élő kórokozót tartalmazó vakcina alkalmazása anyatejjel táplált csecsemőknél az anya infliximab kezelésének ideje alatt nem javasolt, kivéve abban az esetben, ha nem mutathatók ki a csecsemőnél az infliximab szérumszintjei. Az infliximab alkalmazása fontolóra vehető a szoptatás ideje alatt.

Termékenység

Nem áll rendelkezésre elegendő preklinikai adat az infliximab fertilitásra és általános reprodukzív funkciókra gyakorolt hatásának megállapításához (lásd 5.3 pont).

4.7 A készítmény hatásai a gépjárművezetéshez és a gépek kezeléséhez szükséges képességekre

A Zessly kis mértékben befolyásolhatja a gépjárművezetéshez és a gépek kezeléséhez szükséges képességeket. Az infliximab alkalmazását követően előfordulhat szédülés (lásd 4.8 pont).

4.8 Nemkívánatos hatások, mellékhatások

A biztonságossági profil összefoglalása

A klinikai vizsgálatokban a leggyakoribb, gyógyszerrel összefüggő mellékhatás a felsőlégúti fertőzés volt, amely az infliximabbal kezelt betegek 25,3%-ánál jelent meg, szemben a kontroll betegek 16,5%-ával. A legsúlyosabb, TNF-gátló-kezeléssel összefüggő, az infliximabbal kapcsolatban jelentett, gyógyszer okozta mellékhatások közé tartozott a HBV reaktivációja, pangásos szívelégtelenség (CHF), súlyos fertőzések (beleértve a sepsist, opportunist fertőzéseket és a tuberkulózt), szérumbetegség (késleltetett túlérzékenységi reakciók), haematológiai reakciók, szisztémás lupus erythematosus/lupus-szerű tünetegyüttes, demyelinisatiós kórképek, hepatobiliáris történések, lymphomák, HSTCL, leukaemia, Merkel-sejtes karcinóma, melanóma, gyermekekben kialakult malignóma, sarcoidosis/sarcoid-szerű reakció, intestinális vagy perianális tályog (Crohn-betegségben) és súlyos infúziós reakciók (lásd 4.4 pont).

A mellékhatások táblázatos összefoglalása

Az 1. táblázatban felsorolt, gyógyszerrel összefüggő mellékhatások klinikai vizsgálatokból, valamint forgalomba hozatal követő tapasztalatokból származnak, melyek némelyike halálos kimenetelű volt. A szervrendszeri kategóriákon belül a mellékhatások a következő előfordulási arány szerint vannak csoportosítva (nagyon gyakori $\geq 1/10$; gyakori $\geq 1/100 - < 1/10$; nem gyakori $\geq 1/1000 - < 1/100$; ritka $\geq 1/10\ 000 - < 1/1000$); nagyon ritka ($< 1/10\ 000$), nem ismert (a rendelkezésre álló adatokból nem állapítható meg). Az egyes gyakorisági kategóriákon belül a mellékhatások csökkenő súlyossági sorrendben kerülnek megadásra.

1. táblázat

Mellékhatások a klinikai vizsgálatok során és a forgalomba hozatal követően

Fertőző betegségek és parazitafertőzések

Nagyon gyakori:	Vírusfertőzés (pl. influenza, herpeszvírus-fertőzés).
Gyakori:	Bakteriális fertőzések (pl. sepsis, cellulitis, tályog).
Nem gyakori:	Tuberculosis, gombafertőzések (pl. candidiasis, körömgombásodás).

	<p>Ritka: Meningitis, opportunisták fertőzések (mint pl. invazív gombafertőzések [pneumocystosis, histoplasmosis, aspergillosis, coccidioidomycosis, cryptococcosis, blastomycosis], bakteriális fertőzések [atípusos mycobacterium-fertőzés, listeriosis, salmonellosis] és vírusfertőzések [cytomegalovírus]), parazita-fertőzések, hepatitis B reaktivációja.</p> <p>Nem ismert: Vakcina-átörékes fertőzés (<i>in utero</i> infliximab-expozíciót követően)*.</p>
<i>Jó-, rosszindulatú és nem meghatározott daganatok (beleértve a cisztákat és polipokat is)</i>	<p>Ritka: Lymphoma, non-Hodgkin lymphoma, Hodgkin-kór, leukaemia, melanoma, méhnyakrák.</p> <p>Nem ismert: Hepatosplenikus T-sejtes lymphoma (elsősorban serdülő és fiatal felnőtt Crohn-betegségben vagy colitis ulcerosában szenvedő férfiaknál), Merkel-sejtes karcinóma, Kaposi-sarcoma.</p>
<i>Vérképzőszervi és nyirokrendszeri betegségek és tünetek</i>	<p>Gyakori: Neutropenia, leukopenia, anaemia, lymphadenopathia.</p> <p>Nem gyakori: Thrombocytopenia, lymphopenia, lymphocytosis.</p> <p>Ritka: Agranulocytosis (beleértve az <i>in utero</i> infliximab-expozíció által okozott csecsemőket is), thromboticus thrombocytopeniás purpura, pancytopenia, haemolyticus anaemia, idiopathiás thrombocytopeniás purpura.</p>
<i>Immunrendszeri betegségek és tünetek</i>	<p>Gyakori: Allergiás légúti tünetek.</p> <p>Nem gyakori: Anaphylaxiás reakció, lupus-szerű tünetegyüttes, szérumbetegség, szérumbetegség-szerű reakció.</p> <p>Ritka: Anaphylaxiás shock, vasculitis, sarcoid-szerű reakció.</p>
<i>Anyagcsere- és táplálkozási betegségek és tünetek</i>	<p>Nem gyakori: Dyslipidaemia.</p>
<i>Pszichiátriai kórképek</i>	<p>Gyakori: Depresszió, álmatlanság,</p> <p>Nem gyakori: Amnesia, izgatottság, zavartság, aluszékonyság, idegesség.</p> <p>Ritka: Apátia</p>
<i>Idegrendszeri betegségek és tünetek</i>	<p>Nagyon gyakori: Fejfájás.</p> <p>Gyakori: Vertigo, szédülés, hypaesthesia, paraesthesia.</p> <p>Nem gyakori: Görcs, neuropathia.</p> <p>Ritka: Myelitis transversa, központi idegrendszeri demyelinisációs kórképek (sclerosis multiplex-szerű betegség és opticus neuritis), perifériás demyelinisációs kórképek (pl. Guillain-Barré-szindróma, krónikus gyulladással demyelinisációs polyneuropathia és multifocalis motoros neuropathia).</p> <p>Nem ismert: Az infúzióval szoros időbeli összefüggésben álló cerebrovascularis események.</p>
<i>Szembetegségek és szemészeti tünetek</i>	<p>Gyakori: Conjunctivitis.</p> <p>Nem gyakori: Keratitis, szemtájéki vizenyője, árpa.</p> <p>Ritka: Endophthalmitis.</p> <p>Nem ismert: Átmeneti látásvesztés az infúzió alatt vagy a beadástól számított 2 órán belül.</p>

<i>Szívbetegségek és a szívvel kapcsolatos tünetek</i>	<p>Gyakori: Tachycardia, palpitatio.</p> <p>Nem gyakori: Szívelégtelenség (újkeletű vagy súlyosbodó), arrhythmia, syncope, bradycardia</p> <p>Ritka: Cyanosis, pericardialis folyadékgyülem.</p> <p>Nem ismert: Myocardialis ischaemia/myocardialis infarctus.</p>
<i>Érbetegségek és tünetek</i>	<p>Gyakori: Hypotensio, hypertensio, ecchymosis, hóhullám, kipirulás.</p> <p>Nem gyakori: Perifériás ischaemia, thrombophlebitis, haematoma.</p> <p>Ritka: Keringési elégtelenség, petechia, vasospasmus</p>
<i>Légzőrendszeri, mellkasi és mediastinalis betegségek és tünetek</i>	<p>Nagyon gyakori: Felső légúti fertőzések, sinusitis.</p> <p>Gyakori: Alsó légúti fertőzések (pl. bronchitis, pneumonia), dyspnoe, orrvérzés.</p> <p>Nem gyakori: Tüdődéma, bronchospasmus, pleuritis, pleuralis folyadékgyülem.</p> <p>Ritka: Interstitialis tüdőbetegség (beleértve a gyorsan progrediáló betegséget, a tüdőfibrózist és a pneumonitist).</p>
<i>Emésztőrendszeri betegségek és tünetek</i>	<p>Nagyon gyakori: Hasi fájdalom, hányinger.</p> <p>Gyakori: Gyomor-bél rendszeri vérzés, hasmenés, dyspepsia, gastrooesophagealis reflux, székrekedés.</p> <p>Nem gyakori: Bélperforáció, bélszűkület, diverticulitis, pancreatitis, ajakgyulladás.</p>
<i>Máj- és epebetegségek, illetve tünetek</i>	<p>Gyakori: Májműködési zavar, emelkedett transzamináz-szint.</p> <p>Nem gyakori: Hepatitis, hepatocellularis károsodás, epehólyag-gyulladás.</p> <p>Ritka: Autoimmun hepatitis, sárgaság.</p> <p>Nem ismert: Májelégtelenség.</p>
<i>A bőr és a bőr alatti szövet betegségei és tünetei</i>	<p>Gyakori: Újonnan kezdődő, ill. súlyosbodó psoriasis, beleértve a pustulosus (elsősorban tenyéri és talpi) psoriasist, csalánkiütés, bőrkiütés, viszketés, hyperhidrosis, bőrszárazság, gombás bőrgyulladás, ekcéma, alopecia.</p> <p>Nem gyakori: Hólyagos bőrkiütés, seborrhoea, rosacea, szemölcs, fokozott szaruképződés, rendellenes bőrpigmentáció.</p> <p>Ritka: Toxicus epidermalis necrolysis, Stevens-Johnson-szindróma, erythema multiforme, furunculosis, lineáris IgA bullosus dermatosis (LABD), akut generalizált exanthemás pustulosis (AGEP), lichenoid reakciók.</p> <p>Nem ismert: A dermatomyositis tüneteinek súlyosbodása.</p>
<i>A csont- és izomrendszer, valamint a kötőszövet betegségei és tünetei</i>	<p>Gyakori: Ízületi fájdalom, izomfájdalom, hátfájás</p>
<i>Vese- és húgyúti betegségek és tünetek</i>	<p>Gyakori: Húgyúti fertőzés.</p> <p>Nem gyakori: Vesemedence-gyulladás.</p>
<i>A nemi szervekkel és az emlőkkel kapcsolatos betegségek és tünetek</i>	<p>Nem gyakori: Hüvelygyulladás.</p>

Általános tünetek, az alkalmazás helyén fellépő reakciók

Nagyon gyakori:	Infúziós reakció, fájdalom.
Gyakori:	Mellkasi fájdalom, fáradtság, láz, reakció a beadás helyén, hidegrázás, ödéma.
Nem gyakori:	Sebgyógyulási zavar.
Ritka:	Granulomatosis elváltozások.

Laboratóriumi és egyéb vizsgálatok eredményei

Nem gyakori:	Autoantitest pozitivitás, testtömeg-növekedés ¹ .
Ritka:	Komplementfaktor-eltérések.

* beleértve a szarvasmarha-tuberculosis is (disszeminált BCG-fertőzés), lásd 4.4 pont

¹ A klinikai vizsgálatokban – amelyeket felnőttek bevonásával, valamennyi indikációs területre kiterjedően végeztek – a kontrollidőszak 12. hónapjánál a testtömeg-növekedés medián értéke az infliximabbal kezelt vizsgálati alanyoknál 3,50 kg, míg a placebóval kezelt vizsgálati alanyoknál 3,00 kg volt. A gyulladásos bélbetegségekre vonatkozó indikációkban a testtömeg-növekedés medián értéke az infliximabbal kezelt vizsgálati alanyoknál 4,14 kg, míg a placebóval kezelt vizsgálati alanyoknál 3,00 kg volt; valamint a reumatológiai indikációkban a testtömeg-növekedés medián értéke az infliximabbal kezelt vizsgálati alanyoknál 3,40 kg, míg a placebóval kezelt vizsgálati alanyoknál 3,00 kg volt.

Kiválasztott mellékhatások leírása

Infúziós reakciók

Klinikai vizsgálatokban infúziós reakciónak neveztek minden olyan nemkívánatos eseményt, mely az infúzió alatt vagy az infúziót követő 1 órán belül alakult ki. A III. fázisú klinikai vizsgálatokban az infliximabbal kezelt betegek 18%-a tapasztalt infúzióval kapcsolatos reakciót, szemben a placebóval kezelt betegek 5%-ával. Összességében az infliximab és immunmodulátor kombinációt kapó betegekhez viszonyítva az infliximab monoterápiában részesülő betegek magasabb arányánál észleltek infúzióval kapcsolatos reakciót. A betegek körülbelül 3%-ánál szakították meg a kezelést infúzióval kapcsolatos reakciók miatt, és valamennyi beteg állapota orvosi beavatkozás mellett vagy a nélkül rendeződött. Azok közül az infliximab-kezelésben részesülő betegek közül, akiknél infúziós reakció jelentkezett az indukciós kezelés során a 6. hétig, 27%-uknál észleltek infúziós reakciót a 7.-től az 54. hétig tartó fenntartó kezelés alatt. Azok közül a betegek közül, akiknél nem észleltek infúziós reakciót az indukciós kezelés alatt, 9%-uknál jelentkezett infúziós reakció a fenntartó kezelés során.

Egy rheumatoid arthritisben szenvedő betegeken végzett klinikai vizsgálatban az első 3 infúziót 2 óra alatt kellett beadni. Azoknál a betegeknél, akiknél nem jelentkeztek súlyos infúziós reakciók, az ezt követő infúziók beadási idejét, legfeljebb 40 percre lehetett lecsökkenteni. Ebben a vizsgálatban a betegek hatvanhat százaléka (1040-ből 686) legalább egy 90 perces, vagy annál rövidebb ideig tartó rövidített infúziót kapott, a betegek 44%-a pedig (1040-ből 454) legalább egy 60 perces, vagy annál rövidebb ideig tartó rövidített infúziót kapott. Azok közül az infliximabbal kezelt betegek közül, akik legalább egy rövidített infúziót kaptak, infúziós reakciók a betegek 15%-ánál léptek fel és súlyos infúziós reakciók a betegek 0,4%-ánál jelentkeztek.

Egy klinikai vizsgálatban, melyet Crohn-betegségben szenvedő betegek részvételével végeztek, infúziós reakció az infliximab monoterápiát kapó betegek 16,6%-ánál (27/163), az infliximabot AZA-val kombinációban kapó betegek 5%-ánál (9/179) és az AZA monoterápiát kapó betegek 5,6%-ánál (9/161) fordult elő. Egy esetben, infliximab monoterápiában részesülő betegnél alakult ki súlyos infúziós reakció (< 1%).

A forgalomba hozatalt követően esetenként anaphylactoid reakciók, köztük laryngealis/pharyngealis oedema és súlyos bronchospasmus, továbbá görcsroham, kialakulása jelentkezett az infliximab alkalmazásakor (lásd 4.4 pont).

Az infliximab-infúzió alatt vagy a beadástól számított 2 órán belül bekövetkező, átmeneti látásvesztéséről számoltak be. Myocardialis ischaemiát/infarctust (olykor halálos kimenetelű) és arrythmiát jelentettek, némelyiket az infliximab infúzióval szoros időbeli összefüggésben;

cerebrovasculáris eseményeket szintén jelentettek az infliximab infúzióval szoros időbeli összefüggésben.

Az infliximab ismételt adását követő infúziós reakciók

Egy, a hosszú távú fenntartó kezelés és a betegség fellángolását követően megismételt infliximab indukciós kezelési séma (maximum 4 infúzió a 0., 2., 6. és 14. héten) hatásosságának és biztonságosságának összehasonlítása céljából középsúlyos, illetve súlyos psoriasisos betegek végeztek klinikai vizsgálatot. A betegek nem részesültek semmilyen kiegészítő immunszuppressziós kezelésben. Az ismételt kezelésben részesülő betegek 4%-ánál (8/219) jelentkezett súlyos infúziós reakció, míg a fenntartó kezelésben részesülőknél ez az arány < 1% (1/222) volt. A súlyos infúziós reakciók nagyrésze a második infúzió során jelentkezett, a 2. héten. Az utolsó fenntartó adag és az első ismételt kezelési adag között eltelt idő 35-től 231 napig terjedt. A tünetek a teljesség igénye nélkül a következők voltak: dyspnoe, urticaria, arcödéma és hypotensio. Az infliximab-kezelést mindegyik esetben megszakították és/vagy egyéb kezelést alkalmaztak, mely a tünetek és panaszok teljes megszűnését eredményezte.

Késleltetett túlérzékenység

A klinikai vizsgálatokban a késleltetett túlérzékenységi reakciók nem voltak gyakoriak, és 1 évnél rövidebb infliximabmentes időszak után jelentkeztek. A psoriasisos vizsgálatokban a késleltetett túlérzékenységi reakciók a kezelés korai szakaszában jelentkeztek. Ennek tünetei közt szerepelt izomfájdalom, és/vagy ízületi fájdalom, lázzal és/vagy bőrkiütéssel, néhány betegnél viszketéssel, arc-, kéz- vagy ajaködémával, dysphagiával, urticariával, torokfájással és fejfájással.

Az egy évnél hosszabb infliximabmentes időszak után jelentkező késleltetett túlérzékenységi reakciókra vonatkozólag nem elégségesek a rendelkezésre álló adatok, azonban a klinikai vizsgálatokból származó korlátozott mennyiségű adat arra enged következtetni, hogy a késleltetett túlérzékenységi reakció fellépésének veszélye a gyógyszermentes időszak hosszának növekedésével fokozódik (lásd 4.4 pont).

Crohn-betegségben szenvedő betegek ismételt infúziós kezeléssel végzett 1 éves klinikai vizsgálatban a szérumbetegség-szerű reakciók előfordulási gyakorisága 2,4% volt.

Immunogenitás

Azokban a betegekben, akiknél infliximabbal szembeni antitestek jelentek meg, az infúziós reakciók kialakulásának esélye is nagyobb volt (kb. 2-3 szoros). Úgy tűnik, hogy az egyidejű immunszuppressziós kezelés csökkentette az infúziós reakciók gyakoriságát.

Azokban a klinikai vizsgálatokban, ahol egyszer vagy többször adagolták az infliximabot 1-20 mg/ttkg dózisban, infliximabbal szembeni antitesteket mutattak ki az immunszuppresszánsal kezelt betegek 14%-ában, és az immunszuppressziós terápia nélküli betegek 24%-ában. Olyan rheumatoid arthritises betegekben, akik az ajánlott dózisu ismételt kezelést kapták metotrexáttal, 8%-ban alakult ki infliximabbal szemben antitest. Az arthritis psoriaticában szenvedő betegek közül, akik 5 mg/ttkg dózist kaptak metotrexáttal együtt vagy a nélkül, összességében a betegek 15%-ában jelentek meg antitestek (a metotrexátot kapó betegek 4%-ában, míg a kiinduláskor metotrexátot nem kapó betegek 26%-ában jelentek meg antitestek). Crohn-betegségben szenvedő betegeknél a fenntartó kezelés mellett immunszuppresszáns terápiaiban is részesülők összesen 3,3%-ánál, az abban nem részesülők 13,3%-ánál jelent meg infliximab elleni antitest. Az antitestek előfordulási gyakorisága 2-3-szor nagyobb volt az időszakosan kezelt betegek esetében. Metodikai korlátok miatt a negatív eredmény nem zárja ki infliximabbal szembeni antitest jelenlétét. Néhány betegben, akikben magas koncentrációjú, infliximabbal szembeni antitest alakult ki, egyértelműen csökkent a hatásosság. Egyidejű immunmoduláns adagolása nélkül fenntartó infliximab-kezelésben részesült psoriasisos betegek körülbelül 28%-ában alakult ki antitest az infliximabbal szemben (lásd 4.4 pont: „Infúziós reakciók és túlérzékenység”).

Fertőzések

Infliximabbal kezelt betegekben tuberkulózis, bakteriális fertőzés, a szepszist és a tüdőgyulladást is beleértve, invazív gomba, vírus és más opportunisták fertőzések kialakulását észlelték. Ezek közül a fertőzések közül némelyik halálos kimenetelű volt; a leggyakrabban jelentett opportunisták fertőzések, 5% feletti halálozási aránnyal, a pneumocystosis, a candidiasis, a listeriosis és az aspergillosis (lásd 4.4 pont) voltak.

Klinikai vizsgálatokban az infliximabbal kezelt betegek 36%-át kezelték fertőzések miatt, a placebóval kezelt betegek 25%-ával szemben.

A rheumatoid arthritis klinikai vizsgálataiban során a súlyos fertőzések gyakorisága, beleértve a tüdőgyulladást is, magasabb volt az infliximab plusz metotrexát-kezelésben részesülő betegeknél, különösen a 6 mg/kg vagy e feletti adagoknál, mint a csak metotrexátot kapóknál (lásd 4.4 pont).

A forgalomba hozatalt követő spontán mellékhatás-bejelentésekben a fertőzések voltak a leggyakrabban előforduló súlyos mellékhatások. Néhány esetben a fertőzéses megbetegedés kimenetele halálos volt. A bejelentett halálesetek közel 50%-a a fertőzéssel volt összefüggésben. Beszámoltak – esetenként halálos kimenetelű - tuberkulózisokról, beleértve a miliaris és az extrapulmonalis tuberkulózist is (lásd 4.4 pont).

Malignomák és lymphoproliferatív betegségek

Az infliximabbal folytatott klinikai vizsgálatokban, melyek során 5780 beteget kezelték, az összességében 5494 beteg-évnél megfelelő időszak alatt 5 esetben fordult elő lymphoma, és 26, lymphomától eltérő malignomát észleltek, szemben a 941 beteg-évnél megfelelő 1600 fős placebocsoport 1, lymphomától eltérő malignomájával (lymphoma nem fordult elő).

Az infliximabbal folytatott klinikai vizsgálatok, hosszú távú biztonsági, legfeljebb 5 éves követési periódusai során, melyek 6234 beteg-évnél felelnek meg (3210 beteg), 5 esetben jelentettek lymphomát és 38 esetben lymphomától eltérő malignomát.

Malignomás esetekről, a lymphomákat is beleértve, a forgalomba hozatalt követően is beszámoltak (lásd 4.4 pont).

Egy tájékoztató jellegű klinikai vizsgálatban, melyet középsúlyos-súlyos COPD-ben szenvedő, aktuálisan vagy korábban dohányzó betegen végeztek, 157 felnőtt beteget kezelték az infliximab hasonló dózisaival, mint amit rheumatoid arthritisben és Crohn-betegségben alkalmaznak. Közülük 9 betegnél alakult ki malignus betegség, köztük 1 lymphoma. A követési idő mediánja 0,8 év volt (5,7%-os előfordulási gyakoriság [95%-os CI 2,65% - 10,6%]). A 77 kontrollbeteg közül egy esetben jelentettek malignus betegséget (követési idő mediánja 0,8 év; előfordulási gyakoriság 1,3% [95%-os CI 0,03%-7,0%]). A malignus betegségek többségükben a tüdőben vagy a fej-nyak régióban alakultak ki.

Egy populációs, retrospektív kohorszvizsgálat az infliximabbal kezelt rheumatoid arthritises nők körében a méhnyakrák megnövekedett incidenciáját mutatta ki a biológiai kezelésben nem részesült betegekhez vagy az átlagpopulációhoz képest, beleértve a 60 év felettieket is (lásd 4.4 pont).

Ezenkívül, a forgalomba hozatalt követően hepatosplenikus T-sejtes lymphomás eseteket jelentettek infliximab-kezelésben részesült betegeknél, akiknek túlnyomó többsége Crohn-betegségben és colitis ulcerosában szenvedett, és akiknek többsége serdülő vagy fiatal felnőtt férfi volt (lásd 4.4 pont).

Szívelégtelenség

Egy II. fázisú klinikai vizsgálatban, melynek célja az infliximab hatásának vizsgálata volt pangásos szívelégtelenségben (CHF), azt találták, hogy nagyobb volt a szívelégtelenség rosszabbodása miatt bekövetkező mortalitás gyakorisága az infliximab-kezelésben részesülőknél, különösen a magasabb, 10 mg/ttkg-os dózis (vagyis a jóváhagyott legmagasabb dózis kétszerese) mellett. A vizsgálatban 150 NYHA III-IV osztályba tartozó CHF beteg (bal kamrai ejekciós frakció \leq 35%) kapott 3 alkalommal 5 mg/ttkg, vagy 10 mg/ttkg dózisban infliximab- vagy placebo-infúziót 6 hét alatt. A 38. vizsgálati hétig 101 infliximab-kezelésben részesült betegből 9 esetben

(ketten 5 mg/ttkg-os és heten 10 mg/ttkg-os dózisban kapták a kezelést) következett be halál, míg a 49 placebo-kezelt betegből egy haláleset fordult elő.

A forgalomba hozatalt követően infliximabbal kezelt betegek esetében beszámoltak szívelégtelenség rosszabbodásáról beazonosítható kiváltó tényező mellett vagy a nélkül. A forgalomba hozatalt követően beszámoltak szívelégtelenség kialakulásáról is, köztük olyan szívelégtelenségben szenvedő betegekről, akiknek korábban nem volt ismert szív- és érrendszeri betegsége. Ezen betegek közül néhányan 50 évesnél fiatalabbak voltak.

Hepatobiliáris történések

Klinikai vizsgálatokban infliximab-kezelésben részesülő betegeknél enyhe és közepes fokú ALT- és AST-emelkedést figyeltek meg anélkül, hogy ez súlyos májkárosodásba torkollott volna. A normálérték felső határának 5-szörösét elérő vagy azt meghaladó ALT-emelkedést figyeltek meg (lásd 2. táblázat). Az infliximab-terápiában részesülőknél, akár monoterápiában kapták a betegek az infliximabot, akár más immunszuppresszív anyagokkal kombinálva, nagyobb arányban figyelték meg az aminotranszferáz szintek emelkedését (az ALT-emelkedés gyakoribb volt, mint az AST-emelkedés), mint a kontrollcsoportban. Az aminotranszferáz szintek emelkedésének legtöbbje átmenti jellegű volt; azonban néhány betegnél ez az emelkedés hosszabb ideig fennállt. Általánosságban elmondható, hogy azok a betegek, akiknél a kialakuló ALT- és AST-emelkedés nem járt tünetekkel, az eltérés csökkent, illetve megszűnt az infliximab-kezelés folytatása mellett, vagy a kezelés leállításával, avagy a kísérő terápia módosításával. A forgalomba hozatal utáni megfigyelésekben infliximab-kezelésben részesülő betegeknél beszámoltak sárgaságról és hepatitisről, mely közül néhány eset autoimmun jellegzetességeket mutatott (lásd 4.4 pont).

2. táblázat

Klinikai vizsgálatokban emelkedett ALT-aktivitást mutató betegek aránya

Indikáció	Betegek száma ³		Utánkövetési idő középértéke (hét) ⁴		≥ 3 x normálérték felső határa		≥ 5 x normálérték felső határa	
	placebo	infliximab	placebo	infliximab	placebo	infliximab	placebo	infliximab
Rheumatoid arthritis ¹	375	1087	58,1	58,3	3,2%	3,9%	0,8%	0,9%
Crohn-betegség ²	324	1034	53,7	54,0	2,2%	4,9%	0,0%	1,5%
Gyermekkori Crohn-betegség	N/A	139	N/A	53,0	N/A	4,4%	N/A	1,5%
Colitis ulcerosa	242	482	30,1	30,8	1,2%	2,5%	0,4%	0,6%
Gyermekkori colitis ulcerosa	N/A	60	N/A	49,4	N/A	6,7%	N/A	1,7%
Spondylitis ankylopoetica	76	275	24,1	101,9	0,0%	9,5%	0,0%	3,6%
Arthritis psoriatica	98	191	18,1	39,1	0,0%	6,8%	0,0%	2,1%
Plakkos psoriasis	281	1175	16,1	50,1	0,4%	7,7%	0,0%	3,4%

¹ A placebo-csoport beteget metotrexát-kezelésben, míg az infliximab-csoport beteget infliximab- és metotrexát-kezelésben részesültek.

² A placebo-csoport beteget a két III. fázisú, Crohn-betegségben folytatott vizsgálatban 5 mg/ttkg kezdő infliximab adagot kaptak a vizsgálat kezdetén, és placebo-t a fenntartó kezelés során. A placebo fenntartó csoportba randomizált, majd később az infliximab csoportba átsorolt betegeket az ALT-vizsgálat szempontjából az infliximab csoportban vették figyelembe. A Crohn-betegségben-folytatott IIIb fázisú vizsgálatban a placebo-karba sorolt betegek aktív kontrollként 2,5 mg/ttkg/nap AZA-t kaptak a placebo infliximab infúzió mellett.

³ Azoknak a betegeknél a száma, akiknél értékelték az ALT-szintet

⁴ Az utánkövetési idő középértéke a kezelt betegek adatain alapul.

Antinukleáris antitestek (ANA)/Kétszálú DNS (dsDNS) elleni antitestek

Klinikai vizsgálatokban infliximabbal kezelt, a kiinduláskor ANA-negatív betegek körülbelül fele vált ANA-pozitívvá a vizsgálat során, szemben a placebo-kezelésben részesült betegek egyötödével. Infliximabbal kezelt beteg közül körülbelül 17% esetében észleltek újonnan kialakult dsDNS elleni antitestet, míg a placebóval kezelt beteg közül ez 0% volt.

Az utolsó értékeléskor az infliximabbal kezelt betegek 57%-a pozitív maradt a dsDNS elleni antitestre. Lupus és lupusszerű tünetegyüttesrel kapcsolatos bejelentések azonban továbbra sem gyakoriak (lásd 4.4 pont).

Gyermekek és serdülők

Juvenilis rheumatoid arthritises betegek

Az infliximabot egy vizsgálat során 120, metotrexát ellenére aktív juvenilis rheumatoid arthritisben szenvedő betegen vizsgálták (életkor: 4-17 év). A betegek 3, illetve 6 mg/ttkg infliximabot kaptak a 3-adagos indukciós kezelés (0., 2., 6. vagy 14., 16., 20. hét), valamint az azt követő fenntartó kezelés során, minden 8. héten, metotrexáttal kombinálva.

Infúziós reakciók

Az infúziós reakciók gyakorisága a juvenilis rheumatoid arthritisben szenvedő betegek 3 mg/ttkg-os adagot kapó csoportjánál 35%, a 6 mg/ttkg-os adagot kapók csoportjánál pedig 17,5% volt.

A 3 mg/ttkg-os infliximab-csoportban a 60 beteg közül 4-nél fordult elő súlyos infúziós reakció és 3 beteg jelentett valószínű anafilaxiás reakciót (ezek közül kettő a súlyos infúziós reakciók között volt). A 6 mg/ttkg-os csoportban 57 betegből 2-nél fordult elő súlyos infúziós reakció, s ezek közül egy volt valószínű anafilaxiás reakció (lásd 4.4 pont).

Immunogenitás

Infliximab elleni antitestek a 3 mg/ttkg-ot kapó betegek 38%-ánál, míg a 6 mg/ttkg-ot kapó betegek 12%-ánál alakultak ki. Az antitest titerek jelentősen magasabbak voltak a 3 mg/ttkg-os csoportban a 6 mg/ttkg-os csoporttal összehasonlítva.

Fertőzések

Fertőzések a 3 mg/ttkg-ot kapó gyermekek 68%-ánál (41/60) alakultak ki 52 hét alatt, a 6 mg/ttkg infliximabot kapó gyermekek 65%-ánál (37/57) 38 hét alatt és a placebót kapó gyermekek 47%-ánál (28/60) 14 hét alatt (lásd 4.4 pont).

Gyermekgyógyászati Crohn-betegek

A következő mellékhatásokat jelentették gyakrabban gyermekgyógyászati Crohn-betegeknél, mint felnőtt Crohn-betegeknél (lásd 5.1 pont): anaemia (10,7%), vér a székletben (9,7%), leukopenia (8,7%), kipirulás (8,7%), vírusfertőzés (7,8%), neutropenia (6,8%), bakteriális fertőzés (5,8%), légúti allergiás reakció (5,8%). Ezenkívül csonttörést (6,8%) is jelentettek – ok-okozati összefüggést azonban nem állapítottak meg. A további külön figyelmet érdemlő események tárgyalása az alábbiakban található.

Infúziós reakciók

A gyermekkori Crohn-betegség vizsgálatában a randomizált betegek 17,5%-a tapasztalt 1 vagy több infúziós reakciót. Súlyos infúziós reakciók nem voltak, továbbá a gyermekkori Crohn-betegség vizsgálatában 2 betegnél jelentkezett nem súlyos anafilaxiás reakció.

Immunogenitás

Infliximab elleni antitesteket 3 (2,9%) gyermekgyógyászati betegnél mutattak ki.

Fertőzések

A gyermekkori Crohn-betegség vizsgálata során a randomizált, infliximabbal kezelt betegek 56,3%-ánál jelentettek fertőzést. Gyakrabban jelentettek fertőzést azoknál a betegeknél, akik 8 hetente, mint akik 12 hetente kapták az infúziót (73,6% és 38,0%), míg súlyos fertőzést 3 beteg esetében jelentettek a 8 hetenkénti, és 4 betegnél a 12 hetenkénti fenntartó kezelést kapó terápiás csoportban. A leggyakrabban jelentett fertőzés a felső légúti fertőzés és pharyngitis, a leggyakrabban jelentett súlyos fertőzés a tályog volt. Három tüdőgyulladás (1 súlyos) és két herpes zoster esetet (mindkettő nem súlyos) jelentettek.

Colitis ulcerosában szenvedő gyermekek

Összességében, a gyermekkori colitis ulcerosa vizsgálatban és a felnőttkori colitis ulcerosa vizsgálatokban jelentett mellékhatások általában konzisztensek voltak. A gyermekkori colitis ulcerosa vizsgálatában a leggyakoribb mellékhatások a felső légúti fertőzések, pharyngitis, hasi fájdalom, láz és fejfájás voltak. A leggyakoribb nemkívánatos esemény a colitis ulcerosa súlyosbodása volt, melynek előfordulási gyakorisága magasabb volt a fenntartó kezelést 12 hetente, mint azt 8 hetente kapó betegeknél.

Infúziós reakciók

Összességében, 60 kezelt beteg közül 8-nál (13,3%) fordult elő egy vagy több infúziós reakció, 22-ből 4 (18,2%) a 8 hetente, 23-ből 3 (13,0%) a 12 hetente fenntartó kezelést kapó terápiás csoportban. Súlyos infúziós reakciókat nem jelentettek. Az összes infúziós reakció enyhe vagy közepes intenzitású volt.

Immunogenitás

Infliximab elleni antitesteket 4 (7,7%) betegnél mutattak ki az 54. hétig.

Fertőzések

A gyermekkori colitis ulcerosa vizsgálatában kezelt 60 beteg közül 31 (51,7%) betegnél jelentettek fertőzéseket és 22 (36,7%) esetben orális vagy parenterális antibiotikum-kezelésre volt szükség. A gyermekkori colitis ulcerosa vizsgálatában a fertőzések aránya hasonló volt a Crohn-betegségben szenvedő gyermekek körében végzett vizsgálatához, de magasabb volt a colitis ulcerosában szenvedő felnőtteken végzett vizsgálatokban tapasztaltnál képest. A gyermekkori colitis ulcerosa vizsgálatában a fertőzések teljes incidenciája 13/22 (59%) volt a 8 hetente és 14/23 (60,9%) a 12 hetente fenntartó kezelést kapó terápiás csoportban. A felső légúti fertőzések (7/60 [12%]) és a pharyngitis (5/60 [8%]) voltak a leggyakrabban jelentett légzőszervi fertőzések. Súlyos fertőzéseket a kezelt betegek 12%-ánál (7/60) jelentettek.

Ebben a vizsgálatban több beteg volt a 12 és 17 év közötti korcsoportban (45/60 [75,0%]), mint a 6 és 11 év közötti korcsoportban 15/60 [25,0%]). Bár a betegek száma mindegyik alcsoportban túl kevés ahhoz, hogy bármilyen végleges következtetést lehessen levonni az életkor biztonsági eseményekre gyakorolt hatásáról, a súlyos nemkívánatos eseményeket tapasztaló és a nemkívánatos események miatt a kezelést abbahagyó betegek aránya magasabb volt a fiatalabb korcsoportban, mint az idősebb korcsoportban. Noha a fertőzések aránya is magasabb volt a fiatalabb korcsoportban, a súlyos fertőzések aránya viszont hasonló volt a két korcsoportban. A nemkívánatos események és az infúziós reakciók összaránya a 6 és 11 év közötti valamint a 12 és 17 év közötti korcsoportban hasonló volt.

Forgalomba hozatalt követő tapasztalat

Infliximab kapcsán gyermekgyógyászati populációban előforduló, a forgalomba hozatalt követő, spontán, súlyos mellékhatások között szerepelt a hepatosplenicus T-sejtes lymphoma, az átmeneti májenzimeltérések, a lupusszerű tünetegyüttes és a pozitív autoantitestek (lásd 4.4 és a 4.8 pont).

Különleges betegcsoportokkal kapcsolatos további információk

Idősek

A rheumatoid arthritisben végzett klinikai vizsgálatokban a súlyos fertőzések gyakorisága nagyobb volt a 65 éves vagy annál idősebb, infliximab- és metotrexát-kezelésben részesülő betegek (11,3%), mint a 65 évesnél fiatalabb betegek esetén (4,6%). A metotrexát monoterápiában részesülő, 65 éves vagy annál idősebb betegeknél a súlyos fertőzések gyakorisága 5,2%, míg a 65 évesnél fiatalabbaknál ez 2,7% volt (lásd 4.4 pont).

Feltételezett mellékhatások bejelentése

A gyógyszer engedélyezését követően lényeges a feltételezett mellékhatások bejelentése, mert ez fontos eszköze annak, hogy a gyógyszer előny/kockázat profilját folyamatosan figyelemmel lehessen kísérni. Az egészségügyi szakembereket kérjük, hogy jelentsék be a feltételezett mellékhatásokat a hatóság részére az [V. függelékben](#) található elérhetőségek valamelyikén keresztül.

4.9 Túlادagolás

Túlادagolásról nem számoltak be. Az egyszeri adagok 20 mg/ttkg mennyiségig nem váltottak ki toxikus hatásokat.

5. FARMAKOLÓGIAI TULAJDONSÁGOK

5.1 Farmakodinámiás tulajdonságok

Farmakoterápiás csoport: Immunszuppresszánsok, tumornekrózis faktor alfa (TNF_α) gátló anyagok, ATC kód: L04AB02

A Zessly hasonló biológiai gyógyszer. Részletes információ az Európai Gyógyszerügynökség honlapján (<http://www.ema.europa.eu>) érhető el.

Hatásmechanizmus

Az infliximab egy, az emberből és egy egérféléből származó, kimérikus monoklonális antitest, mely nagy affinitással kötődik a TNF_α-nak mind az oldható, mind a transzmembrán formájához, de nem kötődik a limfotoxin-alfához (TNF_β).

Farmakodinámiás hatások

A legkülönbözőbb *in vitro* bioassay-kben tapasztaltak szerint az infliximab meggátolja a TNF_α funkcionális aktivitását. Transzgenetikus egerekben, ahol a humán TNF_α folyamatos expressziója következtében polyarthritis alakul ki, az infliximab meggátolta a betegség megjelenését, a kifejlődött betegségben pedig az ízületi kopások regenerációját tette lehetővé. *In vivo*, az infliximab gyorsan stabil komplexeket képez a humán TNF_α-val, amely folyamat így a TNF_α bioaktivitásának csökkenését eredményezi.

Rheumatoid arthritises betegek ízületeiben emelkedett TNF_α koncentrációt találtak, mely korrelál a betegség fokozott aktivitásával. Rheumatoid arthritisben az infliximabbal történő kezelés csökkentette a gyulladáshoz vezető sejtek beszűrődését az ízület gyulladt területére, továbbá a celluláris adhéziót, a

kemotaxist és a szöveti degradációt befolyásoló molekulák expresszióját. Infliximab-kezelés után a betegeknek az alapértékhez viszonyítva csökkent szérumszintű interleukin 6 (IL-6) és C-reaktív protein szintet és a csökkent hemoglobinszintű rheumatoid arthritises betegeknek emelkedett hemoglobinszintet figyeltek meg. A kezelt betegek sejtjeivel összehasonlítva, a perifériás vérben a lymphocyták nem mutattak további szignifikáns mennyiségi és proliferációs képességbeli csökkenést az *in vitro* alkalmazott mitotikus ingerekre. Psoriasisos betegeknek az infliximab-kezelés csökkentette az epidermalis gyulladást, és normalizálta a keratinocyták differenciálódását a psoriasisos plakkokban. Arthritis psoriaticában a rövid távú infliximab-kezelés csökkentette a T-sejtek és a vérérdények számát a synoviumban és a psoriasisos bőrben.

Az infliximab-kezelés előtt és az után 4 héttel vett vastagbél-biopszia szövettani értékelése a detektálható TNF α jelentős csökkenését mutatta. A Crohn-betegek infliximab-kezelésének köszönhetően a C-reaktív protein gyulladási marker rendszerint magas szérumszintje is jelentősen csökkent. Az infliximabmal kezelt betegek perifériás összefehérsejtszáma minimális mértékben változott, jóllehet a lymphocytá-, monocytá- és neutrofilszám a normál tartományhoz közelített. Az infliximab-kezelésben részesülő betegek perifériás véreinek mononukleáris sejtjei (PBMC) az ingerekre nem mutattak csökkent proliferatív válaszadási képességet a kezelt betegekkel összehasonlítva, és nem figyeltek meg jelentős változást a stimulált PBMC citokintermelésében sem. A bélnyálkahártya lamina propria rétegéből biopsziával vett mononukleáris sejtek elemzése azt mutatta, hogy az infliximab-kezelés a TNF α és a γ -interferon expressziójára képes sejtek számát csökkentette. További szövettani vizsgálatok alapján bebizonyosodott, hogy az infliximab-kezelés csökkenti a gyulladási sejtek infiltrációját a bél érintett területeire és csökkenti e helyeken a gyulladási markerek jelenlétét. A bélnyálkahártya endoszkópos vizsgálatai kimutatták a mucosa regenerációját infliximabmal kezelt betegeknek.

Klinikai hatásosság és biztonságosság

Felnőttkori rheumatoid arthritis

Az infliximab hatékonyságát két multicentrikus, randomizált, kettős vak, kulcsfontosságú klinikai vizsgálatban mérték fel. Mindkét vizsgálatban megengedett volt állandó dózisú folsav, orális kortikoszteroid (≤ 10 mg/nap) és/vagy nem szteroid gyulladáscsökkentő (non-steroidal anti-inflammatory drug, NSAID) egyidejű adása.

Az elsődleges végpont a tünetek és panaszok csökkenése volt, melyet az American College of Rheumatology kritériumai alapján értékelték (ACR20 az alább ismertetett 1. vizsgálat esetében, meghatározó ACR-N az alább ismertetett 2. vizsgálat esetében), valamint a strukturális ízületi károsodás megelőzése és a fizikális funkciók javulása. A tünetek és panaszok csökkenését jelentette, ha a fájdalmas és duzzadt ízületek száma legalább 20%-kal kevesebb lett (ACR20) és javulás mutatkozott a következő 5 kategória közül 3 esetében: (1) a vizsgáló általános megítélése, (2) a beteg általános megítélése, (3) funkcióképesség/korlátozottság mértéke, (4) vizuális analóg fájdalomskála, (5) vörösvérsejt-süllyedés vagy C-reaktív protein érték. Az ACR-N ugyanazokat a kategóriákat használja, mint az ACR20, számításakor a duzzadt ízületi számban, fájdalmas ízületi számban bekövetkezett legkisebb százalékos javulást és a fennmaradó 5 összetevő középértékét veszik figyelembe. A kezek és lábakon a strukturális ízületi károsodást (erózió, ízületi rés szűkülete) a van der Heijde-módosított Sharp pontszám (0-440) alkalmazásával, a kiindulási értékhez viszonyított változás alapján határozták meg. A betegek fizikális funkcióit jellemző pontszám kiindulási értékének időbeli, átlagos változását egy egészségfelmérő kérdőív (Health Assessment Questionnaire; HAQ: 0-3 skála) alapján határozták meg.

Az 1. vizsgálat a kezelésre adott választ értékelte a 30., 54. és 102. héten egy placebokontrollos vizsgálatban, melyben 428, metotrexát-kezelés ellenére aktív rheumatoid arthritisben szenvedő beteg vett részt. A betegek körülbelül 50%-a a III. funkcionális osztályba tartozott. A betegek placebót vagy 3 mg/ttkg, illetve 10 mg/ttkg infliximabot kaptak a 0., 2. és 6. héten, majd ezt követően 4 vagy 8 hetenként. A vizsgálatba való beválasztás előtti 6 hónapban minden beteg stabil dózisban kapta a metotrexátot (közepérték 15 mg/hét), és a vizsgálat végéig ezt a stabil dózist kellett tovább kapniuk.

Az 54. hét eredményeit (ACR20, van der Heijde-módosított Sharp összpontszám és HAQ) a 3. táblázat mutatja. A 30. és 54. héten az összes, infliximabbal kezelt csoportban nagyobb mértékű volt a klinikai válasz (ACR50 és ACR70), összehasonlítva a csak metotrexáttal kezelt csoporttal.

Az 54. héten a strukturális ízületi károsodás (erózió, ízületi rés szűkülete) progressziójának csökkenését figyelték meg az összes, infliximabbal kezelt csoportban (3. táblázat).

Az 54. héten megfigyelt hatások a 102. hétig fennmaradtak. Az abbamaradt kezelések miatt nem lehet meghatározni az infliximabbal, illetve a csak metotrexáttal kezelt csoportok közötti hatás különbségének nagyságát.

3. táblázat
ACR20-ra, strukturális ízületi károsodásra és fizikális funkciókra kifejtett hatás
az 54. héten, 1. vizsgálat

	Kontroll ^a	influximab ^b				Összes influximab ^b
		3 mg/ttkg 8 hetente	3 mg/ttkg 4 hetente	10 mg/ttkg 8 hetente	10 mg/ttkg 4 hetente	
ACR20-as választ adó beteg/értékelt beteg (%)	15/88 (17%)	36/86 (42%)	41/86 (48%)	51/87 (59%)	48/81 (59%)	176/340 (52%)
Összpontszám ^d (van der Heijde-módosított Sharp pontszám)						
Változás a kiinduláshoz képest (átlag ± SD ^c)	7,0 ± 10,3	1,3 ± 6,0	1,6 ± 8,5	0,2 ± 3,6	-0,7 ± 3,8	0,6 ± 5,9
Középérték (Interkvartilis tartomány)	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)
Progressziómentes beteg/értékelt beteg (%) ^e	13/64 (20%)	34/71 (48%)	35/71 (49%)	37/77 (48%)	44/66 (67%)	150/285 (53%)
HAQ időbeli változása a kiinduláshoz képest ^e (értékelt beteg)	87	86	85	87	81	339
Átlag ± SD ^c	0,2 ± 0,3	0,4 ± 0,3	0,5 ± 0,4	0,5 ± 0,5	0,4 ± 0,4	0,4 ± 0,4

^a kontroll = Minden betegnek aktív rheumatoid arthritise volt a vizsgálatba való beválasztás előtti 6 hónapos stabil dózisu metotrexát-kezelés ellenére, és a vizsgálat végéig ezt a stabil dózist kellett tovább kapniuk. Megengedett volt állandó dózisu (≤ 10 mg/nap) orális kortikoszteroid és/vagy NSAID egyidejű adása, továbbá a betegek folsavpótlásban részesültek.

^b minden infliximab-kezelést metotrexát- és folsavkombinációban adtak, néhányat kortikoszteroid és/vagy NSAID mellett

^c p < 0,001 minden infliximabbal kezelt csoport esetében, a kontrollhoz képest

^d a nagyobb érték súlyosabb ízületi károsodást jelent.

^e HAQ = egészségfelmérő kérdőív (Health Assessment Questionnaire): nagyobb érték kisebb mértékű korlátozottságot jelent.

A 2. vizsgálat a kezelésre adott választ értékelte az 54. héten 1 004 metotrexáttal korábban nem kezelt, korai (betegség fennállásának ideje ≤ 3 év, középérték 0,6 év) aktív rheumatoid arthritisen szenvedő (duzzadt és fájdalmas ízületi szám középértéke rendre 19 és 31) betegben. Minden beteg kapott metotrexátot (optimalizáltan 20 mg/hét dóziszban a 8. hétre) és vagy placebót, vagy 3 mg/ttkg, illetve 6 mg/ttkg dóziszban infliximabot a 0., 2. és 6. héten, majd ezt követően minden 8. héten. Az 54. heti eredményeket a 4. táblázat mutatja.

Az 54 hetes kezelést követően az infliximab mindkét dózisa metotrexáttal kombinálva statisztikailag szignifikánsan nagyobb javulást eredményezett a tünetekben az önmagában alkalmazott metotrexáthoz képest, amit az ACR20, 50 és 70 választ elérő betegek százalékos arányával határoztak meg.

A 2. vizsgálatban a betegek több mint 90%-ának volt legalább 2 értékelhető röntgenfelvétele. A strukturális károsodás progressziójának lassulása volt tapasztalható a 30. és az 54. héten az infliximab + metotrexát csoportban, összehasonlítva a csak metotrexáttal kezelt csoporttal.

4. táblázat
ACRn-re, strukturális ízületi károsodásra és fizikális funkciókra kifejtett hatás
az 54. héten, 2. vizsgálat

	Placebo + MTX	Infliximab + MTX		
		3 mg/ttkg	6 mg/ttkg	Összevont
Randomizált betegek	282	359	363	722
Százalékos ACR-javulás				
Átlag ± SD ^a	24,8 ± 59,7	37,3 ± 52,8	42,0 ± 47,3	39,6 ± 50,1
Változás a kiinduláshoz képest a van der Heijde-módosított Sharp összpontszámában ^b				
Átlag ± SD ^a	3,70 ± 9,61	0,42 ± 5,82	0,51 ± 5,55	0,46 ± 5,68
Középérték	0,43	0,00	0,00	0,00
A 30-tól az 54. hétig időben átlagolt HAQ-javulás a kiinduláshoz képest ^c				
Átlag ± SD ^d	0,68 ± 0,63	0,80 ± 0,65	0,88 ± 0,65	0,84 ± 0,65

a p < 0,001 minden infliximab-kezelési csoportra a kontrollal összehasonlítva.

b a nagyobb érték súlyosabb ízületi károsodást jelent.

c HAQ = egészségfelmérő kérdőív (Health Assessment Questionnaire): nagyobb érték kisebb mértékű korlátozottságot jelent.

d p = 0,030 és < 0,001 rendre a 3 mg/ttkg és a 6 mg/ttkg kezelési csoportokra a placebo + MTX-tal összehasonlítva.

A rheumatoid arthritisben alkalmazott dózisztitrálást alátámasztó adatok az 1. vizsgálatból, a 2. vizsgálatból és a 3. vizsgálatból származnak. A 3. vizsgálat egy randomizált, multicentrikus, kettős vak, 3-karú, párhuzamos csoportú biztonságossági vizsgálat volt. Az egyik vizsgálati kar (2. csoport, n = 329) nem kielégítően reagáló betegeinél megengedték a dózis titrálását 1,5 mg/ttkg-onkénti emeléssel, 3 mg/ttkg-tól 9 mg/ttkg-ig. A betegek többségénél (67%) nem volt szükség a dózis titrálására. A dózisztitrálást igénylő betegek 80%-ánál klinikai választ tapasztaltak, s ezek többsége (64%) mindössze egyetlen 1,5 mg/ttkg-os dózismódosítást igényelt.

Felnőttkori Crohn-betegség

Indukciós kezelés közepesen súlyos, illetve súlyos fokú, aktív Crohn-betegségben

Az egyszeri adagolású infliximab-kezelés hatásosságát aktív Crohn-betegek (Crohn-betegség Aktivitási Index (CDAI) ≥ 220; ≤ 400) esetén értékelték egy randomizált, kettős vak, placebokontrollos dózis-hatás vizsgálatban, melyet 108 betegen végeztek. A 108 beteg közül 27-et kezeltek az infliximab ajánlott, 5 mg/ttkg-os adagjával. Előzetesen egyik beteg sem reagált megfelelően a korábban alkalmazott hagyományos kezelésre. A stabil dózisban egyidejűleg alkalmazott hagyományos kezelés megengedett volt, melyet a betegek 92%-a továbbra is kapott.

Az elsődleges végpont azon betegek aránya volt, akik klinikai választ tapasztaltak, ami definíció szerint az alapállapothoz képest CDAI ≥ 70 pontos javulás a 4. heti értékelés során úgy, hogy közben a Crohn-betegség miatt nem emelték az egyéb gyógyszerek adagját, illetve nem végeztek sebészeti beavatkozást. A 4. héten választ mutató betegek állapotát tovább figyelték a 12. hétig. A másodlagos végpontok közé tartozott a 4. héten klinikai remisszióban levő (CDAI < 150), illetve az idő függvényében klinikai választ mutató betegek aránya.

Az egyszeri, 5 mg/ttkg-os adag beadását követően a 4. héten 22/27 (81%) infliximabbal kezelt beteg ért el klinikai választ, míg ez 4/25 (16%) placebóval kezelt betegnél következett be (p < 0,001).

Szintén a 4. héten, 13/27 (48%) infliximabbal kezelt betegnél volt tapasztalható klinikai remisszió (CDAI < 150), míg ez 1/25 (4%) placebóval kezelt betegnél következett be. Választ már két héten belül megfigyeltek, a maximális hatás pedig a 4. héten volt tapasztalható. A 12. heti, utolsó értékeléskor 13/27 (48%) infliximabbal kezelt beteg továbbra is adott klinikai választ.

Fenntartó kezelés közepesen súlyos, illetve súlyos fokú, aktív Crohn-betegségben szenvedő felnőtteknél

Az ismételt infliximab infúziók hatásosságát egy 1 éves vizsgálatban tanulmányozták (4. vizsgálat). Összesen 573, közepesen súlyos/súlyos, aktív Crohn-betegségben szenvedő beteg (CDAI $\geq 220 \leq 400$) kapott egyszeri 5 mg/ttkg infúziót a 0. héten. A bevásárolt 580 beteg közül 178 (30,7%) besorolása súlyos volt (CDAI pontszám > 300 és kiegészítő kortikoszteroid és/vagy immunszuppresszív-kezelés), amely megfelel a javallatoknál megadott populációnál leírtaknak (lásd 4.1 pont). A 2. héten értékelték a betegek klinikai választ és a három kezelési csoport – fenntartó placebo-kezelés, 5 mg/ttkg fenntartó kezelés és 10 mg/ttkg fenntartó kezelés – egyikébe sorolták őket, véletlenszerűen. Minhárom csoport ismételt infúziókat kapott a 2., 6. héten, majd minden 8. héten.

Az 573, véletlenszerűen besorolt beteg közül 335 (58%) mutatott választ a 2. héten. Ezeket a betegeket 2. héten reagálóknak nevezték el, és belevették őket az elsődleges kiértékelésbe (lásd 5. táblázat). A 2. héten választ nem mutató betegek közül 32% (26/81) a fenntartó placebo-kezelési csoportban és 42% (68/163) az infliximab csoportban a 6. hétre klinikai választ mutatott. Ezután már nem volt különbség a csoportok között a késői választ mutatók számában.

Az elsődleges társvégpontok voltak még: a klinikai remisszióban lévő betegek aránya (CDAI < 150) a 30. héten, valamint a válasz megszűnéséig eltelt idő az 54. hétig vizsgálva. A kortikoszteroidok fokozatos leépítése a 6. hét után megengedett volt.

5. táblázat

A válaszadás és a remisszió arányára gyakorolt hatások közepes, illetve súlyos fokú, aktív Crohn-betegségben szenvedő betegeknek; az 4. vizsgálatból származó adatok (2. héten reagálók)

	4. vizsgálat (2. héten reagálók) betegek%-ban		
	Placebo fenntartó (n = 110)	Infliximab fenntartó 5 mg/kg (n = 113) (p-érték)	Infliximab fenntartó 10 mg/kg (n = 112) (p-érték)
A válasz megszűnéséig eltelt idő közéértéke az 54. hétig vizsgálva	19 hét	38 hét (0,002)	> 54 hét (< 0,001)
30. hét			
Klinikai válasz ^a	27,3	51,3 (< 0,001)	59,1 (< 0,001)
Klinikai remisszió	20,9	38,9 (0,003)	45,5 (< 0,001)
Szteroidmentes remisszió	10,7 (6/56)	31,0 (18/58) (0,008)	36,8 (21/57) (0,001)
54. hét			
Klinikai válasz ^a	15,5	38,1 (< 0,001)	47,7 (< 0,001)
Klinikai remisszió	13,6	28,3 (0,007)	38,4 (< 0,001)
Tartós szteroidmentes remisszió ^b	5,7 (3/53)	17,9 (10/56) (0,075)	28,6 (16/56) (0,002)

^a CDAI csökkenés $\geq 25\%$ és ≥ 70 pont.

^b CDAI < 150 mind a 30., mind a 54. héten, és szteroid-kezelés mentesség az 54. hetet megelőző 3 hónap során azoknál a betegeknek, akik kiinduláskor kortikoszteroidot kaptak.

Azoknak a betegeknek, akik a kezelésre reagáltak ugyan, de ezután a kedvező klinikai hatás megszűnt, a 14. héttől elkezdve megengedték, hogy áttérjenek az eredeti randomizáció szerinti csoportjuk adagjánál 5 mg/ttkg-mal magasabb infliximab adagra. A klinikai hatást 5 mg/ttkg fenntartókezelés mellett elvesztő betegek 89%-a (50/56) a 14. hét után reagált a 10 mg/ttkg-mal végzett kezelésre.

Az életminőségi mutatókban javulás, a betegséggel összefüggő hospitalizációban, valamint a kortikoszteroid alkalmazásban pedig csökkenés mutatkozott a 30. és 54. hétnél a fenntartó infliximab-kezelési csoportokban, összehasonlítva a fenntartó placebo-csoporttal.

Az infliximabot AZA-val vagy anélkül, egy olyan randomizált, kettős-vak, aktív komparátoros vizsgálatban értékelték, amelyben 508 közepesen súlyos, illetve súlyos fokú, aktív Crohn-betegségben (CDAI $\geq 220 \leq 450$) szenvedő beteg vett részt. A bevont betegek azelőtt nem részesültek sem biológiai sem immunszuppresszáns kezelésben, és betegségük medián időtartama 2,3 év volt. A vizsgálatba való belépéskor a betegek 27,4%-a szisztémás kortikoszteroidokat, 14,2%-a budezonidot és 54,3%-a 5-ASA készítményeket kapott. A betegek randomizálás után vagy AZA vagy infliximab monoterápiát vagy infliximab és AZA kombinációs kezelést kaptak. Infliximabot a 0., 2., 6. héten, majd 8 hetente adták 5 mg/kg-os dózisban. Az AZA-t 2,5 mg/kg-os dózisban, naponta adták.

A vizsgálat elsődleges végpontja a 26. heti kortikoszteroid-mentes klinikai remisszió volt, definíciója szerint azok a klinikai remisszióban lévő betegek (CDAI < 150), akik legalább 3 hete nem szedtek orális szisztémás kortikoszteroidokat (prednizon vagy azzal egyenértékű), vagy napi 6 mg budezonidnál nagyobb adagot. Az eredményeket lásd a 6. táblázatban. Az AZA monoterápiás csoporthoz (16,5%) képest az infliximab monoterápiás csoportban (30,1%, $p = 0,023$) valamint az infliximabot AZA-val kombinációban kapó csoportban (43,9%, $p < 0,001$) szignifikánsan nagyobb volt a nyálkahártya gyögyulást mutató betegek aránya a 26. héten.

6. táblázat

A 26. héten kortikoszteroid-mentes klinikai remissziót elérő Crohn-betegségben szenvedő betegek százalékos aránya

	AZA monoterápia	Infliximab monoterápia	Infliximab + AZA kombinációs terápia
26. hét			
Az összes randomizált beteg	30,0% (51/170)	44,4% (75/169) ($p = 0,006$)*	56,8% (96/169) ($p < 0,001$)*

* A p-értékek az egyes infliximab-csoportoknak az AZA monoterápiás csoporttal való összehasonlítását képviselik.

Hasonló tendenciát figyeltek meg a kortikoszteroid-mentes klinikai remisszió elérésében az 50. héten. Ezenkívül, az infliximab esetében IBDQ alapján mért életminőség javulást is megfigyeltek.

Indukciós kezelés fisztulaképződéssel járó, aktív Crohn-betegségben

Olyan, fisztulaképződéssel járó Crohn-betegségben szenvedő 94 betegben, akiknek a fisztulája már legalább 3 hónapja kialakult, szintén végeztek a hatékonyságot értékelő, randomizált, kettős vak, placebo-kontrollos vizsgálatot. Ezek közül 31 beteget kezeltek 5 mg/ttkg infliximabbal. A betegek megközelítően 93%-a kapott előzőleg antibiotikus vagy immunszuppresszív terápiát.

A stabil dózisban egyidejűleg alkalmazott hagyományos kezelés megengedett volt, melyek közül legalább egyféle terápiát a betegek 83%-a továbbra is kapott. A betegek placebót vagy infliximabot kaptak három alkalommal, a 0., 2. és 6. héten. A betegek állapotát 26 hétig figyelték meg. A vizsgálat elsődleges végpontja azon betegek aránya volt, akiknél klinikai választ tapasztaltak, ami definíció szerint legalább két, egymást (4 hét különbséggel) követő felülvizsgálat során az alapállapothoz képest $\geq 50\%$ -os csökkenést jelent azon váladékozó fisztulák számában, amelyek enyhe nyomásra ürülnek, és közben nem növelték a Crohn-betegség egyéb gyógyszereinek alkalmazását, továbbá sebészeti beavatkozást sem végeztek a betegség miatt.

Az 5 mg/ttkg infliximab-kezelésben részesülő betegek 68%-a (21/31) ért el klinikai választ a placebóval kezelt betegek 26%-ával (8/31) szemben ($p = 0,002$). Az infliximabbal kezelt csoportban a

válasz megjelenési idejének medián értéke 2 hét volt. A válasz időtartamának medián értéke 12 hét volt. Ezenkívül, az infliximabbal kezelt betegek 55%-ánál zárult be az összes fisztula, szemben a placebóval kezelt betegek 13%-ával ($p = 0,001$).

Fenntartó kezelés fisztulaképződéssel járó, aktív Crohn-betegségben

A fisztulaképződéssel járó Crohn-betegségben szenvedő betegek esetében az infliximab ismételt adagolásának hatásosságát egy 1 éves vizsgálatban (5. klinikai vizsgálat) tanulmányozták. Összesen 306 beteg részesült 3 alkalommal, a 0., 2. és 6. héten 5 mg/ttkg-os infliximab-kezelésben. A kiinduláskor a betegek 87%-ának volt perianalis fisztulája, 14%-ának hasi fisztulája, 9%-ának rectovaginalis fisztulája. A CDAI medián értéke 180 volt. A 14. héten 282 beteg klinikai válaszát értékelték, és véletlenszerű besorolás alapján placebót vagy 5 mg/ttkg infliximabot kaptak minden 8. héten, a 46. hétig.

A 14. héten reagálóknál (195/282) megvizsgálták az elsődleges végpontot, ami a randomizációtól a válasz megszűnéséig eltelt idő volt (lásd 7. táblázat). A kortikoszteroidok fokozatos leépítése a 6. hét után megengedett volt.

7. táblázat

A válaszadás arányára gyakorolt hatások fisztulaképződéssel járó Crohn-betegségben szenvedő betegeknél; az 5. vizsgálatból származó adatok (14. héten reagálók)

	5. vizsgálat (14. héten reagálók)		
	Placebo fenntartó (n = 99)	Infliximab fenntartó (5 mg/kg) (n = 96)	p-érték
A válasz megszűnéséig eltelt idő közéértéke az 54. hétig vizsgálva	14 hét	> 40 hét	< 0,001
54. hét			
Fisztula-válasz (%) ^a	23,5	46,2	0,001
Teljes fisztula-válasz (%) ^b	19,4	36,3	0,009

a ≥ 4 hét alatt a váladékózo fisztulák számának $\geq 50\%$ -os csökkenése a kiindulási értékhez képest.

b Váladékózo fisztula nincs.

Azok a betegek, akik a kezelésre kezdetben reagáltak ugyan, de ezt követően a válasz megszűnt, a 22. héttől kezdve áttérhettek egy aktív, ismételt kezelésre, az eredeti randomizáció szerinti csoportjuk adagjánál 5 mg/ttkg-mal magasabb infliximab adaggal, minden 8. héten. Az 5 mg/ttkg infliximab-csoportból azok a betegek, akik a fisztula-válasz megszűnése miatt áttértek a 22. héten, 57% (12/21) reagált a 8 hetenként 10 mg/ttkg-mal végzett ismételt kezelésre.

A placebo- és az infliximab-csoport között nem volt szignifikáns különbség azon betegek arányát tekintve, akiknél az 54. héten az összes fisztula tartós záródása volt tapasztalható, továbbá olyan tünetek vonatkozásában, mint a végbélfájdalom, tályogok és húgyúti fertőzés, illetve a kezelés idején újonnan kialakuló fisztulák számára vonatkozóan.

Az infliximabbal 8 hetenként végzett fenntartó kezelés a placebóhoz képest szignifikánsan csökkentette a betegséggel összefüggő hospitalizációk és műtétek gyakoriságát. Ezen túlmenően megfigyelhető volt a kortikoszteroid alkalmazás csökkenése és az életminőség javulása is.

Felnőttkori colitis ulcerosa

Az infliximab biztonságosságát és hatásosságát közepesen súlyos-súlyos aktív colitis ulcerosában (Mayo pontszám 6-12; endoszkópiás részpontszám ≥ 2) szenvedő, hagyományos kezelésre [per os kortikoszteroidok, aminoszalicilátok és/vagy immunmodulánsok (6-MP, azatioprin)] nem megfelelően reagáló felnőtteknél két randomizált, kettős vak, placebo-kontrollos klinikai vizsgálat (6. és 7. vizsgálat) során értékelték. Stabil dózisban, egyidejűleg alkalmazott aminoszalicilát, kortikoszteroid és/vagy immunmoduláns megengedett volt. Mindkét vizsgálat során a betegek

randomizált módon részesültek placebóban, 5 mg/ttkg infliximab vagy 10 mg/ttkg infliximab-terápiában a 0., 2., 6., 14. és 22. héten, továbbá a 6. vizsgálatban a 30., 38. és 46. héten. Kortikoszteroidok fokozatos leépítése a 8. hét után megengedett volt.

8. táblázat

A közepsúlyos-súlyos aktív colitis ulcerosában szenvedő felnőtt betegeknek jelentkező klinikai válaszra gyakorolt hatás, klinikai remisszió és nyálkahártya-gyógyulás a 8. és a 30. héten. A 6. és a 7. vizsgálatból származó összesített adatok.

Randomizált vizsgálati alanyok	Placebo	Infliximab		
		5 mg/ttkg	10 mg/ttkg	Összesített
	244	242	242	484
Klinikai választ és tartós klinikai választ mutató vizsgálati alanyok aránya				
Klinikai válasz a 8. héten ^a	33,2%	66,9%	65,3%	66,1%
Klinikai válasz a 30. héten ^a	27,9%	49,6%	55,4%	52,5%
Tartós klinikai válasz (klinikai válasz mind a 8., mind a 30. héten) ^a	19,3%	45,0%	49,6%	47,3%
Klinikai remissziót és tartós remissziót mutató vizsgálati alanyok aránya				
Klinikai remisszió a 8. héten ^a	10,2%	36,4%	29,8%	33,1%
Klinikai remisszió a 30. héten ^a	13,1%	29,8%	36,4%	33,1%
Tartós remisszió (remisszió mind a 8., mind a 30. héten) ^a	5,3%	19,0%	24,4%	21,7%
Nyálkahártya-gyógyulást mutató vizsgálati alanyok aránya				
Nyálkahártya-gyógyulás a 8. héten ^a	32,4%	61,2%	60,3%	60,7%
Nyálkahártya-gyógyulás a 30. héten ^a	27,5%	48,3%	52,9%	50,6%

^a p < 0,001 mindegyik infliximab-kezelési csoportnál a placebohoz képest.

Az infliximab hatásosságát az 54. hétig a 6. vizsgálatban mérték fel. Az 54. héten az infliximab-kezelésben részesülő betegek összesített csoportjában 44,9% volt a klinikai válasz, míg a placebo-csoportban 19,8% (p < 0,001). Klinikai remisszió és nyálkahártya-gyógyulás az 54. héten az infliximab-kezelésben részesülő betegek összesített csoportjában nagyobb százalékban volt jelen, mint a placebo-csoportban (34,6%, ill. 16,5%, p < 0,001 és 46,1%, ill. 18,2%, p < 0,001). A tartós választ mutató és a tartós remisszióban levő betegek aránya az infliximab-kezelésben részesülő betegek összesített csoportjában az 54. héten nagyobb volt, mint a placebo-csoportban (37,9%, ill. 14,0%, p < 0,001 és 20,2%, ill. 6,6%, p < 0,001).

A placebo-csoporthoz képest az infliximab-kezelésben részesülő betegek összesített csoportjában a betegek nagyobb arányánál volt lehetséges a kortikoszteroidok leállítása úgy, hogy közben klinikai remisszióban maradtak a 30. héten (22,3%, ill. 7,2%, p < 0,001, a 6. és a 7. vizsgálat összesített adatai) és az 54. héten (21,0%, ill. 8,9%, p = 0,022, a 6. vizsgálat adatai) egyaránt.

A 6. és a 7. vizsgálatból és azok kiterjesztéséből származó összesített adatoknak a kiindulástól az 54. hétig történő analízise a colitis ulcerosával összefüggő kórházi felvételek és sebészeti beavatkozások csökkenését mutatta ki infliximab-kezelés esetén. A colitis ulcerosával összefüggő kórházi felvételek száma szignifikánsan alacsonyabb volt az 5 és 10 mg/ttkg-os infliximab-kezelési csoportokban, mint a placebo-csoportban (kórházi felvételek átlagos száma 100 beteg-évre vonatkoztatva: 21 és 19 a placebo-csoportnál kimutatott 40-nel szemben; p = 0,019 és p = 0,007, az adott sorrend szerint). A colitis ulcerosával összefüggő sebészeti beavatkozások száma szintén alacsonyabb volt az 5 és 10 mg/ttkg-os infliximab-kezelési csoportban, mint a placebo-csoportban (sebészeti beavatkozások átlagos száma 100 beteg-évre vonatkoztatva: 22 és 19 a placebo-csoportnál kimutatott 34-gyel szemben; p = 0,145 és p = 0,022, az adott sorrend szerint).

A vizsgálati készítmény első infúzióját követően 54 héten belül bármikor colectomián átesett betegek arányát gyűjtötték össze és összesítették a 6. és a 7. vizsgálatból és azok kiterjesztéséből. Kevesebb

beteg esett át colectomián az 5 mg/ttkg infliximab-csoportban (28/242 vagy 11,6% [N.S.]) és a 10 mg/ttkg infliximab-csoportban (18/242 vagy 7,4% [p = 0,011]), mint a placebo-csoportban (36/244; 14,8%).

A colectomia incidenciájának csökkenését egy másik randomizált, kettős vak vizsgálatban szintén vizsgálták kórházban kezelt (n = 45), közepesen súlyos, illetve súlyos aktív colitis ulcerosában szenvedő betegeknél, akik intravénás kortikoszteroidra nem reagáltak, ezért magasabb volt náluk a colectomia kockázata. Szignifikánsan kevesebb colectomiát végeztek a vizsgálati infúziótól számított 3 hónap alatt azoknál a betegeknél, akik egyetlen adag 5 mg/ttkg infliximabot kaptak, összehasonlítva a placebót kapó betegekkel (29,2% szemben a 66,7%-kal, az adott sorrend szerint, p = 0,017).

A 6. és a 7. vizsgálat során az infliximab javította az életminőséget, amit egy betegség-specifikus felmérésben (IBDQ), valamint az általános, 36 pontos kérdőívben (SF-36) mutatott statisztikailag szignifikáns javulás igazolt.

Felnőttkori spondylitis ankylopoetica

A hatásosságot és biztonságosságot két, több központban végzett, kettős vak, placebo-kontrollos vizsgálatban – 8. és 9. vizsgálat – mérték fel aktív spondylitis ankylopoeticában szenvedő betegeken (Bath Ankylosing Spondylitis Disease Activity Index (BASDAI) pontszám ≥ 4 ; és gerincfájdalom-pontszám ≥ 4 , egy 1-10 közötti numerikus mérési skálán).

Az első vizsgálatban (8. vizsgálat), ami egy 3 hónapos kettős-vak időszakot tartalmazott, 70 beteg kapott 5 mg/ttkg infliximabot vagy placebót a 0., 2. és 6. héten (mindkét csoportban 35 beteg). A 12. héttől kezdődően a placebót kapott betegeket átállították 5 mg/ttkg infliximabra 6 hetenként az 54. hétig. A vizsgálat első éve után 53 beteg folytatta a részvételt a vizsgálat nyílt kiterjesztésében, a 102. hétig.

A második vizsgálatban (9. vizsgálat) 279 beteget randomizáltak, hogy vagy placebót (1. csoport, n = 78) vagy 5 mg/ttkg infliximabot (2. csoport, n = 201) kapjanak a 0., 2. és 6. héten, majd 6 hetenként a 24. hétig. Ezt követően mindegyik vizsgálati alany 6 hetenként infliximab-kezelésben részesült a 96. hétig. Az 1. csoport 5 mg/ttkg infliximabot kapott. A 2. csoportból azok a betegek, akiknél a 36. heti infúziótól kezdve 2 egymást követő ellenőrzéskor BASDAI ≥ 3 pontszámot állapítottak meg, 7,5 mg/ttkg infliximabot kaptak a 96. hétig.

A második klinikai vizsgálatban (9. vizsgálat) a panaszokban és tünetekben bekövetkezett javulást már korán, a 2. héten megfigyelték. A 24. héten az ASAS 20 választ mutatók száma 15/78 (19%) volt a placebo-csoportban és 123/201 (61%) az 5 mg/ttkg infliximab-csoportban (p < 0,001). A 2. csoportból 95 alany folytatta a részvételt 6 hetenként adagolt 5 mg/ttkg dózissal. A 102. héten 80 alany még mindig infliximab-kezelés alatt állt, és közülük 71 (89%) ASAS 20 választ mutatónak bizonyult.

Az első vizsgálatban (8. vizsgálat) a panaszokban és tünetekben bekövetkezett javulást szintén korán, már a 2. héten megfigyelték. A 12. héten a BASDAI 50 választ mutatók száma 3/35 (9%) volt a placebo-csoportban és 20/35 (57%) az 5 mg/ttkg-os csoportban (p < 0,01). A részvételt 53 alany folytatta a 6 hetenként adagolt 5 mg/ttkg dózissal. A 102. héten 49 alany még mindig infliximab-kezelés alatt állt, és közülük 30 (61%) BASDAI 50 választ mutatónak bizonyult.

Mindkét vizsgálatban a fizikális funkció és az életminőség, amint azt a BASFI-val és az SF-36 fizikális komponensének értékével mérték, szignifikánsan javult.

Felnőttkori arthritis psoriatica

A hatásosságot és biztonságosságot két, több központban végzett, kettős vak, placebo-kontrollos vizsgálatban mérték fel aktív arthritis psoriaticában szenvedő betegeken (10. és 11. vizsgálat).

Az első vizsgálatban (10. vizsgálat) az infliximab hatásosságát és biztonságosságát 104, aktív, polyarticularis arthritis psoriaticában szenvedő betegen mérték fel. A 16 hetes, kettős vak időszak alatt a betegek 5 mg/ttkg infliximabot vagy placebót kaptak a 0., 2., 6. és 14. héten (52 beteg mindkét csoportban). A 16. héttől kezdődően a placebót kapott betegeket átállították infliximabra, és ezt követően minden beteg 5 mg/ttkg infliximabot kapott 8 hetenként legfeljebb 46 hétig. A vizsgálat első éve után 78 beteg folytatta a részvételt nyílt vizsgálati kiterjesztésben a 98. hétig.

A második vizsgálatban (11. vizsgálat) az infliximab hatásosságát és biztonságosságát 200, aktív arthritis psoriaticában szenvedő betegen (≥ 5 duzzadt ízület és ≥ 5 érzékeny ízület) mérték fel. A betegek negyvenhat százaléka folytatta a vizsgálatot stabil metotrexátdózis (≤ 25 mg/hét) mellett. A 24 hetes kettős vak vizsgálati periódus idején, a betegek 5 mg/ttkg infliximabot vagy placebót kaptak a 0., 2., 6., 14. és 22. héten (mindkét csoportban 100 beteg). A 16. héten 47, placebót kapott beteget, akiknél a kiinduláshoz képest $< 10\%$ -kal javult mind a duzzadt, mind pedig az érzékeny ízületek száma, infliximab indukciós kezelésre állították át (korai mentés). A 24. héten az összes placebóval kezelt beteget átsorolták infliximab indukciós kezelésre. Az adagolást az összes beteg esetében a 46. hétig folytatták.

Az aktív arthritis psoriaticában szenvedő betegek körében végzett 10. és 11. vizsgálat lényeges hatásossági eredményei alább, a 9. táblázatban vannak feltüntetve:

9. táblázat
Az ACR-re és a PASI-ra kifejtett hatás aktív arthritis psoriaticában szenvedő betegeknél, a 10. vizsgálat és a 11. vizsgálat adatai

	10. vizsgálat			11. vizsgálat*		
	Placebo (16. hét)	Infliximab (16. hét)	Infliximab (98. hét)	Placebo (24. hét)	Infliximab (24. hét)	Infliximab (54. hét)
Randomizált betegek	52	52	N/A ^a	100	100	100
ACR-válasz (betegek%-a)						
n	52	52	78	100	100	100
ACR 20-válasz*	5(10%)	34 (65%)	48 (62%)	16 (16%)	54 (54%)	53 (53%)
ACR 50-válasz*	0(0%)	24 (46%)	35 (45%)	4 (4%)	41(41%)	33 (33%)
ACR 70-válasz*	0(0%)	15 (29%)	27 (35%)	2 (2%)	27 (27%)	20 (20%)
PASI-válasz (betegek%-a) ^b						
n				87	83	82
PASI 75-válasz**				1 (1%)	50 (60%)	40 (48,8%)

* Beválogatás szerinti analízis, ahol a hiányzó adattal rendelkező betegeket a nem reagálók közé sorolták.

^a A 10. vizsgálat 98. heti adatai kombináltan tartalmazzák a placebo-csoportból átsorolt és az infliximab-csoport betegeit, akik beléptek a nyílt vizsgálati kiterjesztésbe.

^b A kiinduláskor PASI $> 2,5$ -es értékű betegek esetében a 10. vizsgálatban, és a kiinduláskor a testfelszín $> 3\%$ -os psoriasisos bőr érintettségű betegek esetében a 11. vizsgálatban.

** A PASI 75-válasz a 10. vizsgálatból nincs feltüntetve az alacsony mintaelemszám miatt; $p < 0,001$ az infliximabot placebóval összehasonlítva a 24. héten a 11. vizsgálatban.

vizsgálatban aktív arthritis psoriaticában szenvedő betegeknél végzett 10. és 11. vizsgálatban a klinikai választ már a 2. héten megfigyelték, mely a 98., illetve az 54. hétig fennmaradt. A hatásosságot metotrexát egyidejű adása mellett vagy a nélkül is igazolták. Az arthritis psoriaticára jellemző perifériás aktivitás paramétereiben (mint pl. a duzzadt ízületek száma, a fájdalmas/érzékeny ízületek száma, dactylitis és enthesopathia) csökkenés volt tapasztalható az infliximabbal kezelt betegeknél.

A 11. vizsgálatban a radiológiai változásokat mérték fel. Összegyűjtötték a vizsgálat megkezdésekor, a 24. valamint az 54. héten készített kéz és láb röntgenfelvételeket. A placebo-kezeléshez viszonyítva az infliximab-kezelés lassította a perifériás ízületi károsodás progresszióját a 24. heti elsődleges végpontnál, amit a kiindulási értékhez képest bekövetkezett változással mértek, és összesített modifikált vdH-S-értékben (van der Heijde Modified Sharp) adtak meg (az átlagos \pm SD-

érték $0,82 \pm 2,62$ volt a placebo-csoportban és $-0,70 \pm 2,53$ volt az infliximab-csoportban; $p < 0,001$). Az infliximab-csoportban az összesített modifikált vdH-S-érték 0 alatt maradt a 54. héten.

Az infliximabbal kezelt betegek jelentős javulást mutattak a fizikális funkcióban, amit a HAQ-rel mértek fel. Jelentős javulást mutattak ki az egészségügyi állapothoz kapcsolódó életminőség vonatkozásában is, amit az SF-36 fizikális és mentális komponenseinek összesített értékeivel mértek fel a 11. vizsgálatban.

Felnőttkori psoriasis

Az infliximab hatékonyságát két multicentrikus, randomizált, kettős vak klinikai vizsgálatban mérték fel. Mindkét vizsgálatban a betegek plakkos psoriasisban szenvedtek (testfelszín [BSA] $\geq 10\%$, valamint Psoriasis-kiterjedtség és Súlyosság Index [PASI] pontszám ≥ 12). Az elsődleges végpont mindkét vizsgálatban azon betegeknek a százalékos aránya volt, akik a kiinduláshoz képest $\geq 75\%$ -os javulást értek el a PASI-ban a 10. hétre.

A 12. vizsgálat az indukciós infliximab-kezelés hatékonyságát mérte fel 249, plakkos psoriasisban szenvedő betegen, akik korábban PUVA- vagy szisztémás kezelésben részesültek. A betegek 3, illetve 5 mg/ttkg infliximabot vagy placebót kaptak a 0., 2. és 6. héten. Azok a betegek, akiknek a PGA-pontszáma ≥ 3 volt, a 26. héten a korábbival megegyező kezeléssel újabb infúziót kaphattak.

A plakk psoriasisban szenvedő betegek 12. vizsgálatában a 10. héten 75-ös PASI-t elérő betegek aránya 71,7% volt a 3 mg/ttkg-os infliximab- csoportban, 87,9% az 5 mg/ttkg-os infliximab-csoportban és 5,9% a placebocsoportban ($p < 0,001$). A 26. héten, 20 héttel az utolsó indukciós adag után, az 5 mg/ttkg-os csoportban a betegek 30%-ánál, a 3 mg/ttkg-os csoportban pedig 13,8%-ánál volt kimutatható 75-ös PASI. A 6. és 26. hét között a psoriasis tünetei fokozatosan visszatértek, a betegség relapszusáig eltelt medián idő > 20 hét volt. Nem tapasztaltak rebound hatást.

A 13. vizsgálat az indukciós és fenntartó infliximab-kezelés hatékonyságát mérte fel 378, plakkos psoriasisban szenvedő betegen. A betegek 5 mg/ttkg infliximab vagy placebo infúziót kaptak a 0., 2. és 6. héten, melyet a 8 hetenként ismételt fenntartó kezelés követett a placebocsoportban a 22., az infliximab-csoportban a 46. hétig. A 24. héten a placebocsoportban indukciós infliximab-kezelést (5 mg/ttkg) kezdtek, melyet fenntartó infliximab-kezelés (5 mg/ttkg) követett. A körömpsoriasis kiértékelését a körömpsoriasis súlyossági index (Nail Psoriasis Severity Index – NAPSI) alapján végezték. A betegek 71,4%-a részesült korábban PUVA-, metotrexát-, ciklosporin- vagy acitretin-kezelésben, akik azonban nem feltétlenül voltak terápiarezisztensek. A főbb eredmények a 10. táblázatban vannak feltüntetve. Az infliximabbal kezelt betegeknél szignifikáns PASI 50 válasz volt nyilvánvaló az első felülvizsgálat (2. hét) alkalmával, és PASI 75 válasz a második felülvizsgálat (6. hét) alkalmával. A teljes vizsgálati populációval összehasonlítva, a hatékonyság hasonló volt a betegek azon alcsoportjában, akik korábban szisztémás kezelésben részesültek.

10. táblázat

A PASI válasz és a PGA (a kezelőorvos szerinti általános értékelés – Physician Global Assessment) pontszámok összefoglalása és a körömtünetektől mentessé vált betegek aránya a 10., 24. és 50. héten. 13. vizsgálat

	Placebo → Infliximab 5 mg/ttkg (24. héten)	Infliximab 5 mg/ttkg
10. hét		
n	77	301
≥ 90%-os javulás	1 (1,3%)	172 (57,1%) ^a
≥ 75%-os javulás	2 (2,6%)	242 (80,4%) ^a
≥ 50%-os javulás	6 (7,8%)	274 (91,0%)
PGA tünetmentes (0) vagy minimális (1)	3 (3,9%)	242 (82,9%) ^{ab}
PGA tünetmentes (0), minimális (1) vagy enyhe (2)	14 (18,2%)	275 (94,2%) ^{ab}
24. hét		
n	77	276
≥ 90%-os javulás	1 (1,3%)	161 (58,3%) ^a
≥ 75%-os javulás	3 (3,9%)	227 (82,2%) ^a
≥ 50%-os javulás	5 (6,5%)	248 (89,9%)
PGA tünetmentes (0) vagy minimális (1)	2 (2,6%)	203 (73,6%) ^a
PGA tünetmentes (0), minimális (1) vagy enyhe (2)	15 (19,5%)	246 (89,1%) ^a
50. hét		
n	68	281
≥ 90%-os javulás	34 (50,0%)	127 (45,2%)
≥ 75%-os javulás	52 (76,5%)	170 (60,5%)
≥ 50%-os javulás	61 (89,7%)	193 (68,7%)
PGA tünetmentes (0) vagy minimális (1)	46 (67,6%)	149 (53,0%)
PGA tünetmentes (0), minimális (1) vagy enyhe (2)	59 (86,8%)	189 (67,3%)
Az összes köröm tünetmentessé vált^c		
10. hét	1/65 (1,5%)	16/235 (6,8%)
24. hét	3/65 (4,6%)	58/223 (26,0%) ^a
50. hét	27/64 (42,2%)	92/226 (40,7%)

^a p < 0,001, az egyes infliximab-kezelési csoportnál a kontrollhoz képest.

^b n = 292.

^c Az analízist a kiinduláskor körömpsoriasisos betegeken végezték (a betegek 81,8%-a). Az átlagos kiindulási NAPSI-érték az infliximab-csoportnál 4,6 a placebo-csoportnál pedig 4,3 volt.

A kiindulási értékhez képest szignifikáns javulást mutattak ki a bőrgyógyászati életminőségi index (Dermatology Life Quality Index DLQI) (p < 0,001) alapján és az SF 36 (Short Form 36 questionnaire, 36 kérdésből álló állapotfelmérő és a kezelés hatásosságát értékelő kérdőív) fizikális és mentális eredményeinél (p < 0,001 mindegyik komponens összehasonlításakor).

Gyermekek és serdülők

Gyermekgyógyászati Crohn-betegség (6 és 17 éves kor között)

A gyermekkori Crohn-betegség vizsgálatában 112, közepesen súlyos és súlyos fokú, aktív Crohn-betegségben (PCDAI [Pediatric Crohn's Disease Activity Index: gyermekgyógyászati Crohn-betegség aktivitási index] középértéke 40) szenvedő, hagyományos kezelésre nem megfelelően reagáló beteg (6 és 17 éves kor között, középérték 13,0 év) kapott a 0., 2. és 6. héten 5 mg/ttkg infliximabot. Mindegyik beteg esetében követelmény volt a stabilan beállított 6-MP-, AZA- vagy MTX-kezelés (35%-uk a vizsgálat megkezdésekor kortikoszteroid-kezelés alatt is állt). A vizsgáló által a 10. héten klinikailag reagálónak értékelt betegeket a 8 hetente, illetve a 12 hetente 5 mg/ttkg fenntartó adagolású kezelési csoportba randomizálták. Amennyiben a fenntartó kezelés során a klinikai válasz megszűnt, megengedett volt a magasabb adagra (10 mg/ttkg), illetve a rövidebb időközönkénti (8 hetenkénti) adagolásra való átállás. Harminckét (32) értékelhető gyermekgyógyászati beteget állítottak át (9 főt

a 8 hetenkénti és 23 főt a 12 hetenkénti fenntartó kezelési csoportban). Ezek közül huszonnégy betegnél (75,0%) az átállítás után újból klinikai választ tapasztaltak.

A klinikai választ mutatók aránya a 10. héten 88,4% (99/112) volt. A 10. héten klinikai remissziót elérő betegek aránya 58,9% (66/112) volt.

A 30. héten a klinikai remisszióban levő betegek aránya a magasabb volt a 8 hetenként (59,6%, 31/52), mint a 12 hetenként (35,3%, 18/51; $p = 0,013$) fenntartó kezelést kapó csoportban. Az 54. héten ezek az értékek 55,8% (29/52) és 23,5% (12/51) voltak a 8 hetenként és a 12 hetenként fenntartó kezelést kapó csoportban ($p < 0,001$). A fisztulákkal kapcsolatos adatok a PCDAI-pontszámokból származnak. A kombinált, 8 hetenként és 12 hetenként fenntartó kezelést kapó csoportban a 22, a kiinduláskor fisztulával rendelkező betegből sorrendben 63,6% (14/22), 59,1% (13/22) és 68,2% (15/22) mutatott teljes klinikai választ a fisztulákra vonatkozóan a 10., 30. és 54. héten.

Ezenkívül a vizsgálat megkezdéséhez képest klinikailag és statisztikailag szignifikáns javulást figyeltek meg az életminőség és a testmagasság vonatkozásában, valamint szignifikáns csökkenést a szteroid-alkalmazás tekintetében.

Colitis ulcerosában szenvedő gyermekek (6 és 17 éves kor között)

Az infliximab biztonságosságát és hatásosságát 60, 6 és 17 év közötti (közéérték 14,5 év), középsúlyosan-súlyosan aktív, hagyományos kezelésre nem megfelelően reagáló colitis ulcerosában (Mayo pontszám 6-12; endoszkópos részpontszám ≥ 2) szenvedő gyermekgyógyászati beteg bevonásával készült multicentrikus, randomizált, nyílt, párhuzamos csoportú klinikai, 15 vizsgálatban értékelték. A vizsgálat kezdetekor a betegek 53%-a immunmodulátor kezelést (6-MP, AZA és/vagy MTX) és a betegek 62%-a kortikoszteroidokat kapott. Az immunmodulátorok elhagyása és a kortikoszteroidok fokozatos csökkentése a 0. héttől volt megengedett.

Minden beteg egy bevezető, 5 mg/ttkg infliximab dózist kapott a 0., 2. és 6. héten. Azok a betegek, akik nem reagáltak az infliximabra a 8. hétig ($n = 15$), nem kaptak több gyógyszert és biztonságossági ellenőrzés céljából tértek vissza. A 8. héten 45 beteget randomizáltak, akik 8 vagy 12 hetente 5 mg/ttkg infliximabot kaptak fenntartó kezelésként.

A 8. kezelési héten a betegek 73,3%-ánál (44/60) alakult ki klinikai válasz, amely hasonló volt a vizsgálat kezdetekor immunmodulátorokat egyidejűleg kapó és nem kapó betegek között. A gyermekkori colitis ulcerosa aktivitásának mérésére használt pontszám PUCAI – Paediatric Ulcerative Colitis Activity Index) alapján a klinikai remisszió a 8. héten 33,3% (17/51) volt.

Az 54. héten a PUCAI-pontszám alapján mért klinikai remisszióban lévő betegek aránya 38% (8/21) volt a 8 hetente és 18% (4/22) a 12 hetente fenntartó kezelést kapó terápiás csoportban. Azoknak a klinikai remisszióban lévő betegeknek az aránya, akik a vizsgálat kezdetekor igen, de az 54. héten nem kaptak kortikoszteroid-kezelést, 38,5% (5/13) volt a 8 hetente és 0% (0/13) a 12 hetente fenntartó kezelést kapó terápiás csoportban.

Ebben a vizsgálatban több 12 és 17 év közötti beteg vett részt, mint 6 és 11 év közötti életkorú (45/60 szemben a 15/60-nal). Bár a betegek száma mindkét alcsoportban túl kevés ahhoz, hogy végleges következtetéseket lehessen levonni az életkor hatásáról, a fiatalabb korcsoportban több olyan beteg volt, akinél emelni kellett a dózist vagy a nem megfelelő hatásosság miatt abba kellett hagyni a kezelést.

Egyéb, gyermekgyógyászati indikációk

Az Európai Gyógyszerügynökség a gyermekpopuláció minden alcsoportjánál eltekint az infliximab tartalmú referenciakészítmény vizsgálati eredményeinek benyújtási kötelezettségétől rheumatoid arthritisben, juvenilis idiopathiás arthritisben, arthritis psoriaticában, spondylitis ankylopoeticában, psoriasisban és Crohn-betegségben (lásd 4.2 pont, gyermekgyógyászati alkalmazásra vonatkozó információk).

5.2 Farmakokinetikai tulajdonságok

Az egyszeri 1, 3, 5, 10 vagy 20 mg/ttkg intravénás infliximab infúziók a maximális szérumkoncentráció (C_{max}) és a koncentráció-idő görbe alatti terület (AUC) lineáris dózisfüggő növekedését mutatták. Steady state állapotban az eloszlási térfogat (medián V_d 3,0-4,1 liter) független volt az alkalmazott dózistól, ami arra utalt, hogy a hatóanyag elsősorban az érrendszerben oszlik el. A farmakokinetika időfüggése nem volt megfigyelhető. Az infliximab kiürülésének módja nincs meghatározva. Változatlan formában ürített infliximabot a vizeletben nem találtak. Nem volt jelentős kor- és súlyfüggő különbség a rheumatoid arthritises betegek clearance-ében és megoszlási térfogatában. Az infliximab farmakokinetikáját idősebb betegekben nem vizsgálták. Vese- vagy májbetegségben szenvedőkben nem végeztek vizsgálatot.

Egyszeri adagolású 3, 5 vagy 10 mg/ttkg dózisonál a C_{max} medián értéke rendre 77, 118 és 277 mikrogramm/ml volt. A medián terminális felezési idő ezeknél az adagoknál 8-9,5 nap volt. Crohn-betegségben az ajánlott egyszeri 5 mg/ttkg beadása, ill. rheumatoid arthritisben a 8 hetenként adott fenntartó 3 mg/ttkg beadása után az infliximab a legtöbb betegben legalább 8 hétig kimutatható volt a szérumban.

Ismételt infliximab-kezeléskor (5 mg/ttkg a 0., 2. és 6. héten fisztulaképződéssel járó Crohn-betegségben, rheumatoid arthritises betegekben 3 vagy 10 mg/ttkg minden 4. és 8. héten), a második adag beadása után mérsékelt infliximab-halmozódás mutatkozott a szérumban. További, klinikailag jelentős akkumulációt nem tapasztaltak. A legtöbb fisztulaképződéssel járó Crohn-betegségben szenvedő betegnél a kezelést követő 12 hétig (tartomány 4-28 hét) infliximab volt kimutatható a szérumban.

Gyermekek és serdülők

A populációs farmakokinetikai analízis, melynek adatai colitis ulcerosában ($n = 60$), Crohn-betegségben ($n = 112$), juvenilis rheumatoid arthritis-ben ($n = 117$) és Kawasaki-betegségben ($n = 16$) szenvedő, 2 hónapos és 17 éves általános életkor közötti betegektől származtak, azt jelezte, hogy az infliximab expozíció nem-lineáris módon függ a testsúlytól. A 6 – 17 éves pediátriai betegeknél 5 mg/kg infliximab 8 hetenként történő alkalmazását követően az infliximab-expozíció becsült dinamikus egyensúlyi állapotú középértéke (steady-state koncentráció-idő görbe alatti terület, AUC_{ss}) hozzávetőleg 20%-kal alacsonyabb volt, mint a gyógyszer-expozíció becsült dinamikus egyensúlyi állapotú középértéke felnőtteknél. Az AUC_{ss} középértékét 2 éves – 6 évesnél fiatalabb életkor közötti pediátriai betegeknél hozzávetőleg 40%-kal alacsonyabbra becsülték mint felnőtteknél, noha ezt a becslést alátámasztó betegek száma korlátozott.

5.3 A preklinikai biztonságossági vizsgálatok eredményei

Az infliximab az emberen és a csimpánzon kívül más fajban nem mutat keresztreakciót TNF α -val. Ebből adódóan az infliximabra vonatkozó hagyományos preklinikai biztonságossági adatok kis számúak. Egereken végzett fejlődéstani toxicitásvizsgálat során, olyan analóg antitestet használva, amely szelektíven gátolja az egér-TNF α funkcionális aktivitását, nem tapasztaltak anyai károsodásra, embriotoxicitásra vagy teratogenitásra utaló jeleket. A fertilitás és az általános reprodukció tanulmányozásakor a terhes egerek száma csökkent az analóg antitesttel való kezelést követően. Nem ismert, hogy ez a lelet a hímekre és/vagy a nőstényekre kifejtett hatás eredménye-e. Egereken végzett 6 hónapos ismételt dózisu toxicitási vizsgálatban ugyanezt az egér TNF α elleni analóg antitestet használva, kristálylerakódást találtak néhány kezelt hím egér szemlencsetokjában. Betegeken nem végeztek specifikus szemészeti vizsgálatot annak tanulmányozására, hogy ennek a leletnek van-e humán vonatkozása.

Hosszú távú vizsgálatokat nem végeztek az infliximab karcinogénitására tanulmányozására. TNF α -hiányos egerek vizsgálatokor nem tapasztaltak fokozott daganatképződést olyan anyagok hatására, melyekről tudott, hogy serkentik a daganatok kialakulását/növekedését.

6. GYÓGYSZERÉSZETI JELLEMZŐK

6.1 Segédanyagok felsorolása

Dinátrium-szukcinát hexahidrát
Szukcinilsav
Szacharóz
Poliszorbát 80

6.2 Inkompatibilitások

Kompatibilitási vizsgálatok hiányában ez a gyógyszer nem keverhető más gyógyszerekkel.

6.3 Felhasználhatósági időtartam

Feloldás előtt

4 év, 2 °C – 8 °C-on.

A Zessly legfeljebb 30 °C-on, egyszer 6 hónapos időtartamig tárolható, az eredeti lejárati dátumot nem meghaladó ideig. Az új lejárati időt rá kell írni a dobozra. A Zessly-t a hűtőből történt kivételt követően tilos visszatenni a hűtött tárolóhelyre.

Feloldás után

Az elkészített oldat kémiai és fizikailag stabil volt 2 °C – 30 °C-on 24 órán keresztül. Mikrobiológiai megfontolásból a készítményt mielőbb fel kell használni, de az oldást és hígítást követően legkésőbb 3 órán belül. Ha az azonnali felhasználás nem történik meg, az alkalmazásig a tárolás időtartama és körülménye a felhasználó felelőssége, és nem lehet hosszabb, mint 24 óra 2 °C - 8 °C hőmérsékleten.

6.4 Különleges tárolási előírások

Hűtőszekrényben (2 °C – 8 °C) tárolandó.

A gyógyszer feloldás előtti, legfeljebb 30 °C-on történő tárolására vonatkozó előírásokat lásd a 6.3 pontban.

A gyógyszer feloldás utáni tárolására vonatkozó előírásokat lásd a 6.3 pontban.

6.5 Csomagolás típusa és kiszerelése

Gumidugóval és alumínium kupakkal ellátott, műanyag védőkoronggal lezárt, I. típusú injekciós üveg.

A Zessly 1, 2, 3, 4 vagy 5 injekciós üveget tartalmazó csomagolásban létezik.

Nem feltétlenül mindegyik kiszerelés kerül kereskedelmi forgalomba.

6.6 A megsemmisítésre vonatkozó különleges óvintézkedések és egyéb, a készítmény kezelésével kapcsolatos információk

1. Számítsa ki az adagot és az ehhez szükséges Zessly injekciós üvegek számát. Minden Zessly injekciós üveg 100 mg infliximabot tartalmaz. Számítsa ki a feloldott Zessly szükséges össztérfogatát.
2. Minden egyes Zessly injekciós üveg tartalmát aseptikus körülmények között 10 ml injekcióhoz való vízzel kell feloldani, 21-gauge (0,8 mm) vagy ennél kisebb átmérőjű tűvel felszerelt fecskendő segítségével. Távolítsa el a műanyag védőkorongot az injekciós üvegről és tetejét

tisztítsa meg 70%-os alkoholos vattával. Szűrje be a fecskendőút az injekciós üvegbe a gumidugó közepén keresztül, és az injekcióhoz való víz sugarát irányítsa az injekciós üveg falára. Az injekciós üveg forgatásával, gyengéd körkörös mozdulattal keverje az oldatot, hogy elősegítse a liofilizált por oldódását. Ne keverje túl hosszan vagy erőteljesen. **NE RÁZZA.** Az oldat készítésekor tapasztalható habzás nem szokatlan jelenség. Hagyja az elkészült oldatot 5 percig állni. Az oldatnak színtelen-halványbarnának kell lennie és opaleszkálhat. Az oldatban néhány apró áttetsző részecske lehet, mivel az infliximab egy fehérje. Ne használja fel az oldatot, ha átlátszatlan részecskéket, elszíneződést tapasztal, vagy ha idegen anyagból származó szemcsék is láthatóak.

3. A feloldott Zessly-oldat teljes mennyiségét 250 ml végleges térfogatra kell hígítani 9 mg/ml-es (0,9%-os) nátrium-klorid injekciós oldattal. A feloldott Zessly-oldatot tilos bármilyen más oldószerrel hígítani. A hígítást úgy végezze el, hogy a 9 mg/ml-es (0,9%-os) nátrium-klorid injekciós oldat 250 ml-es üvegpalackjából vagy infúziós tasakjából akkora térfogatnyi fiziológiás sóoldatot távolítson el, amelyik megegyezik a feloldott Zessly-oldat térfogatával. A feloldott Zessly-oldat teljes térfogatát lassan adja a 250 ml-es infúziós palackhoz vagy tasakhoz. Óvatosan keverje.
4. Az infúziós oldat beadásának időtartama nem lehet rövidebb az ajánlott infúziós időnél (lásd 4.2 pont). Olyan infúziós szerelékkel kell használni, amelyikben steril, nem pirogén, alacsony fehérjekötő filter található (pórusméret 1,2 mikrométer vagy kisebb). Mivel tartósítószer nem tartalmaz, az infúziós oldat beadását javasolt minél hamarabb meg kell kezdeni, az oldást és hígítást követő 3 órán belül. A Zessly infúziós oldatot 2 °C – 8 °C között tárolva 24 órán belül lehet felhasználni az aseptikus körülmények között történő oldás és hígítás után. Az infúziós oldatból megmaradt mennyiséget nem szabad tárolni későbbi felhasználás céljából.
5. Nem végeztek fizikai biokémiai kompatibilitási vizsgálatokat a Zessly más szerekkel való együttadásának felmérésére. A Zessly-t nem szabad ugyanabban az intravénás szerelékben más szerrel együtt, egyidejűleg beadni.
6. A Zessly-t meg kell vizsgálni beadás előtt, hogy nem látható-e bennük idegen részecske, vagy nem színeződött-e el. Amennyiben opálos részecskék láthatók, vagy idegen anyag, illetve elszíneződés tapasztalható, az oldatot nem szabad felhasználni.
7. Bármilyen fel nem használt gyógyszer, illetve hulladékanyag megsemmisítését a gyógyszerekre vonatkozó előírások szerint kell végrehajtani.

7. A FORGALOMBA HOZATALI ENGEDÉLY JOGOSULTJA

Sandoz GmbH
Biochemiestr. 10
6250 Kundl
Ausztria

8. A FORGALOMBA HOZATALI ENGEDÉLY SZÁMA(I)

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

**9. A FORGALOMBA HOZATALI ENGEDÉLY ELSŐ KIADÁSÁNAK/
MEGÚJÍTÁSÁNAK DÁTUMA**

A forgalomba hozatali engedély első kiadásának dátuma: 2018. május 18.

A forgalomba hozatali engedély legutóbbi megújításának dátuma: 2022. november 28.

10. A SZÖVEG ELLENŐRZÉSÉNEK DÁTUMA

A gyógyszerről részletes információ az Európai Gyógyszerügynökség internetes honlapján (<http://www.ema.europa.eu>) található.

II. MELLÉKLET

- A. A BIOLÓGIAI EREDETŰ HATÓANYAG(OK)
GYÁRTÓJA/GYÁRTÓI ÉS A GYÁRTÁSI TÉTELEK
VÉGFELSZABADÍTÁSÁÉRT FELELŐS GYÁRTÓ(K)**
- B. FELTÉTELEK VAGY KORLÁTOZÁSOK AZ ELLÁTÁS ÉS
HASZNÁLAT KAPCSÁN**
- C. A FORGALOMBA HOZATALI ENGEDÉLY EGYÉB
FELTÉTELEI ÉS KÖVETELMÉNYEI**
- D. FELTÉTELEK VAGY KORLÁTOZÁSOK A GYÓGYSZER
BIZTONSÁGOS ÉS HATÉKONY ALKALMAZÁSÁRA
VONATKOZÓAN**

A. A BIOLÓGIAI EREDETŰ HATÓANYAG(OK) GYÁRTÓJA/GYÁRTÓI ÉS A GYÁRTÁSI TÉTELEK VÉGFELSZABADÍTÁSÁÉRT FELELŐS GYÁRTÓ(K)

A biológiai eredetű hatóanyag(ok) gyártójának/gyártóinak neve és címe

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

A gyártási tételek végfelszabadításáért felelős gyártó(k) neve és címe:

Sandoz GmbH
Biochemiestr. 10
6336 Langkampfen
AUSZTRIA

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

Az érintett gyártási tétel végfelszabadításáért felelős gyártó nevét és címét a gyógyszer betegtájékoztatójának tartalmaznia kell.

B. FELTÉTELEK VAGY KORLÁTOZÁSOK AZ ELLÁTÁS ÉS HASZNÁLAT KAPCSÁN

Korlátozott érvényű orvosi rendelvényhez kötött gyógyszer (lásd I Melléklet: Alkalmazási előírás, 4.2 pont).

C. A FORGALOMBA HOZATALI ENGEDÉLY EGYÉB FELTÉTELEI ÉS KÖVETELMÉNYEI

- **Időszakos gyógyszerbiztonsági jelentések (Periodic safety update report, PSUR)**

Erre a készítményre a PSUR-okat a 2001/83/EK irányelv 107c. cikkének (7) bekezdésében megállapított és az európai internetes gyógyszerportálon nyilvánosságra hozott uniós referenciaidőpontok listája (EURD lista), illetve annak bármely későbbi frissített változata szerinti követelményeknek megfelelően kell benyújtani.

D. FELTÉTELEK VAGY KORLÁTOZÁSOK A GYÓGYSZER BIZTONSÁGOS ÉS HATÉKONY ALKALMAZÁSÁRA VONATKOZÓAN

- **Kockázatkezelési terv**

A forgalomba hozatali engedély jogosultja (MAH) kötelezi magát, hogy a forgalomba hozatali engedély 1.8.2 moduljában leírt, jóváhagyott kockázatkezelési tervben, illetve annak jóváhagyott frissített verzióiban részletezett, kötelező farmakovigilanciái tevékenységeket és beavatkozásokat elvégzi.

A frissített kockázatkezelési terv benyújtandó a következő esetekben:

- ha az Európai Gyógyszerügynökség ezt indítványozza;
- ha a kockázatkezelési rendszerben változás történik, főként azt követően, hogy olyan új információ érkezik, amely az előny/kockázat profil jelentős változásához vezethet, illetve

(a biztonságos gyógyszeralkalmazásra vagy kockázat-minimalizálásra irányuló) újabb, meghatározó eredmények születnek.

- **Kockázat-minimalizálásra irányuló további intézkedések**

Az oktató programot egy betegemlékeztető kártya jelenti, amelyet a betegnek magánál kell tartania. A kártya kettős célja, hogy emlékeztessen a specifikus vizsgálatok időpontjainak és eredményeinek feljegyzésére, valamint, hogy segítse a beteget kezelő egészségügyi szakember(ek) tájékoztatását a készítménnyel folyamatban levő kezeléssel kapcsolatban.

A **betegemlékeztető kártyának** az alábbi, kulcsfontosságú funkciókat kell betöltenie:

- Emlékeztesse a beteget, hogy mutassa meg a betegemlékeztető kártyát valamennyi, őt kezelő egészségügyi szakembernek, beleértve a sürgősségi ellátást igénylő állapotokat is. Valamint jelezze az egészségügyi szakembereknek, hogy a beteg Zessly kezelésben részesül.
- Figyelmeztessen a márkanév és a gyártási tétel számának feljegyzésére.
- Rendelkezzen a tbc-szűrés típusának, időpontjának és eredményének rögzítéséről.
- Felhívja a figyelmet arra, hogy a Zessly kezelés növelheti a súlyos fertőzések/szepszis, opportunist fertőzések, a tuberculosis, a hepatitis B reaktiváció, valamint csecsemőknél az *in utero* vagy anyatejen keresztüli infliximab-expozíciót követő BCG áttörés kockázatát, valamint arra, hogy mikor kell orvoshoz fordulni.
- Tartalmaznia kell a készítményt felíró orvos elérhetőségeit.

III. MELLÉKLET
CÍMKESZÖVEG ÉS BETEGTÁJÉKOZTATÓ

A. CÍMKESZÖVEG

A KÜLSŐ CSOMAGOLÁSON FELTÜNTETENDŐ ADATOK

KÜLSŐ DOBOZ

1. A GYÓGYSZER NEVE

Zessly 100 mg por oldatos infúzióhoz való koncentrátumhoz
infiximab

2. HATÓANYAG(OK) MEGNEVEZÉSE

100 mg infiximabot tartalmaz injekciós üvegenként
Feloldás után 10 mg infiximabot tartalmaz ml-enként.

3. SEGÉDANYAGOK FELSOROLÁSA

Segédanyagok: Dinátrium-szukcinát hexahidrát, szukcinilsav, szacharóz, poliszorbát 80.

4. GYÓGYSZERFORMA ÉS TARTALOM

Por oldatos infúzióhoz való koncentrátumhoz

- 1 db 100 mg-os injekciós üveg
- 2 db 100 mg-os injekciós üveg
- 3 db 100 mg-os injekciós üveg
- 4 db 100 mg-os injekciós üveg
- 5 db 100 mg-os injekciós üveg

5. AZ ALKALMAZÁSSAL KAPCSOLATOS TUDNIVALÓK ÉS AZ ALKALMAZÁS MÓDJA(I)

Használat előtt olvassa el a mellékelt betegtájékoztatót!
Intravénás infúzióban történő alkalmazásra.
Használat előtt hígítandó.

6. KÜLÖN FIGYELMEZTETÉS, MELY SZERINT A GYÓGYSZERT GYERMEKEKTŐL ELZÁRVA KELL TARTANI

A gyógyszer gyermekektől elzárva tartandó!

7. TOVÁBBI FIGYELMEZTETÉS(EK), AMENNYIBEN SZÜKSÉGES

8. LEJÁRATI IDŐ

EXP
EXP, ha nem hűtve tárolt _____

9. KÜLÖNLEGES TÁROLÁSI ELŐÍRÁSOK

Hűtőszekrényben tárolandó.

Szobahőmérsékleten (legfeljebb 30 °C-on) egyszer 6 hónapos időtartamig tárolható, de legfeljebb az eredeti lejárat dátumig.

10. KÜLÖNLEGES ÓVINTÉZKEDÉSEK A FEL NEM HASZNÁLT GYÓGYSZEREK VAGY AZ ILYEN TERMÉKEKBŐL KELETKEZETT HULLADÉKANYAGOK ÁRTALMATLANNÁ TÉTELÉRE, HA ILYENEKRE SZÜKSÉG VAN

11. FORGALOMBA HOZATALI ENGEDÉLY JOGOSULTJÁNAK NEVE ÉS CÍME

Sandoz GmbH
Biochemiestr. 10
6250 Kundl
Ausztria

12. A FORGALOMBA HOZATALI ENGEDÉLY SZÁMA(I)

EU/1/18/1280/001 1 db 100 mg-os injekciós üveg
EU/1/18/1280/002 2 db 100 mg-os injekciós üveg
EU/1/18/1280/003 3 db 100 mg-os injekciós üveg
EU/1/18/1280/004 4 db 100 mg-os injekciós üveg
EU/1/18/1280/005 5 db 100 mg-os injekciós üveg

13. A GYÁRTÁSI TÉTEL SZÁMA

Lot

14. A GYÓGYSZER RENDELHETŐSÉGE

15. AZ ALKALMAZÁSRA VONATKOZÓ UTASÍTÁSOK

16. BRAILLE ÍRÁSSAL FELTÜNTETETT INFORMÁCIÓK

Braille-írás feltüntetése alól felmentve.

17. EGYEDI AZONOSÍTÓ – 2D VONALKÓD

Egyedi azonosítójú 2D vonalkóddal ellátva.

18. EGYEDI AZONOSÍTÓ OLVASHATÓ FORMÁTUMA

PC
SN
NN

A KIS KÖZVETLEN CSOMAGOLÁSI EGYSÉGEKEN MINIMÁLISAN FELTÜNTETENDŐ ADATOK

INJEKCIÓS ÜVEG CÍMKE

1. A GYÓGYSZER NEVE ÉS AZ ALKALMAZÁS MÓDJA(I)

Zessly 100 mg por koncentrátumhoz
influximab
Kizárólag iv. használatra

2. AZ ALKALMAZÁSSAL KAPCSOLATOS TUDNIVALÓK

Oldás és hígítás után intravénás alkalmazásra.

3. LEJÁRATI IDŐ

EXP

4. A GYÁRTÁSI TÉTEL SZÁMA

Lot

5. A TARTALOM SÚLYRA, TÉRFOGATRA, VAGY EGYSÉGRE VONATKOZTATVA

100 mg

6. EGYÉB INFORMÁCIÓK

Zessly
influximab

BETEGEMLÉKEZTETŐ KÁRTYA

Beteg neve:
Kezelőorvos neve:
Kezelőorvos telefonszáma:

Ez a betegemlékeztető kártya fontos biztonsági tudnivalókat tartalmaz, melyekkel tisztában kell lennie a Zessly-kezelés alatt.

Feltétlenül mutassa meg ezt a kártyát minden orvosnak, aki Önt kezeli.

Mielőtt elkezdené alkalmazni ezt a gyógyszert, olvassa el figyelmesen a Zessly betegtájékoztatóját.

A Zessly-kezelés elkezésének időpontja:

További infúziók:

Fontos, hogy Ön és kezelőorvosa feljegyezze a gyógyszer nevét és gyártási számát.

Kérje meg kezelőorvosát, hogy ide jegyezze fel a legutóbbi tuberkulózis (tbc)-szűrővizsgálat(ok) típusát és időpontját:

Vizsgálat:	Vizsgálat:
Időpont:	Időpont:
Eredmény:	Eredmény:

Ügyeljen rá, hogy legyen Önnél az Ön által szedett egyéb gyógyszereinek teljes listája, bármilyen orvoshoz megy is.

Allergiák listája:

Egyéb gyógyszerek listája:

FERTŐZÉSEK

Zessly-kezelés előtt

- Közölje kezelőorvosával, ha Ön valamilyen fertőzésben szenved, még akkor is, ha az nagyon enyhe.
- Nagyon fontos, hogy közölje kezelőorvosával, ha Önnek korábban már volt tbc-je, vagy ha Ön olyan személlyel került közeli érintkezésbe, akinek tbc-je volt. Kezelőorvosa vizsgálatokat fog végezni annak érdekében, hogy megállapítsa, van-e Önnek tbc-je. Kérje meg kezelőorvosát, hogy jegyezze fel a legutóbbi tbc-szűrővizsgálat(ok) típusát és időpontját a kártyára.
- Közölje kezelőorvosával, ha Önnek hepatitisz B fertőzése van, vagy, ha Ön tudja vagy gyanítja, hogy Ön hepatitisz B-vírus hordozó.

Zessly-kezelés alatt:

- Azonnal közölje kezelőorvosával, ha Önnél valamilyen fertőzés tünetei jelentkeznek. Tünetek lehetnek például a láz, a fáradtság érzés, a (tartós) köhögés, a légszomj, a testsúlycsökkenés, az éjszakai izzadás, a hasmenés, a kisebesedés, a fogproblémák, a vizeléskor jelentkező égő érzés vagy az influenza-szerű tünetek.

TERHESSÉG, SZOPTATÁS ÉS VÉDŐOLTÁSOK

- Abban az esetben, ha Ön a terhessége alatt Zessly-t kapott, vagy ha Ön szoptat, fontos, hogy tájékoztassa erről csecsemője kezelőorvosát, mielőtt csecsemője bármilyen védőoltást kapna. Csecsemőjének nem szabad ún. élő kórokozót tartalmazó védőoltást, például (a tuberkulózis megelőzésére alkalmazott) BCG-t kapnia a születését követő 12 hónapon belül vagy a szoptatás ideje alatt, kivéve ha gyermeke kezelőorvosa mást javasol.

Az Ön utolsó Zessly-adagja után még 4 hónapig, illetve terhesség esetén gyermeke születését követően 12 hónapig tartsa magánál ezt a kártyát. A mellékhatások hosszú idővel az Ön utolsó Zessly-adagja után is jelentkezhetnek.

B. BETEGTÁJÉKOZTATÓ

Betegtájékoztató: Információk a felhasználó számára

Zessly 100 mg por oldatos infúzióhoz való koncentrátumhoz infiximab

Mielőtt elkezdi alkalmazni ezt a gyógyszert, olvassa el figyelmesen az alábbi betegtájékoztatót, mert az Ön számára fontos információkat tartalmaz.

- Tartsa meg a betegtájékoztatót, mert a benne szereplő információkra a későbbiekben is szüksége lehet.
- Kezelőorvosa egy betegemlékeztető kártyát is adni fog Önnek, amely olyan fontos biztonsági információkat tartalmaz, melyeket Önnek ismernie kell Zessly-kezelésének megkezdése előtt és annak ideje alatt.
- További kérdéseivel forduljon kezelőorvosához.
- Ezt a gyógyszert az orvos kizárólag Önnek írta fel. Ne adja át a készítményt másnak, mert számára ártalmas lehet még abban az esetben is, ha a betegsége tünetei az Önéhez hasonlóak.
- Ha Önél bármilyen mellékhatás jelentkezik, tájékoztassa erről kezelőorvosát. Ez a betegtájékoztatóban fel nem sorolt bármilyen lehetséges mellékhatásra is vonatkozik. Lásd 4. pont.

A betegtájékoztató tartalma:

1. Milyen típusú gyógyszer a Zessly és milyen betegségek esetén alkalmazható?
2. Tudnivalók a Zessly alkalmazása előtt
3. Hogyan kell alkalmazni a Zessly-t?
4. Lehetséges mellékhatások
5. Hogyan kell a Zessly-t tárolni?
6. A csomagolás tartalma és egyéb információk

1. Milyen típusú gyógyszer a Zessly és milyen betegségek esetén alkalmazható?

A Zessly hatóanyaga az infiximab. Az infiximab egy monoklonális ellenanyag – egy olyan fehérjeféle, amely a szervezetben egy bizonyos célponthoz kötődik, amelyet TNF (tumornekrózis faktor) alfának neveznek.

A Zessly a „TNF-gátlók” családjába tartozó gyógyszer. Felnőtteknél a következő gyulladásos betegségek esetén alkalmazzák:

- reumatoid artrítisz (reumás ízületi gyulladás)
- pszoriázisos artrítisz (pikkelysömörrel járó ízületi gyulladás)
- spondilítisz ankilopoetika (Bechterew-kór)
- pszoriázis (pikkelysömör).

Felnőtteknél és 6 éves, vagy annál idősebb gyermekeknél a Zessly-t szintén alkalmazzák:

- Crohn-betegségben
- kolitisz ulcerózában.

A Zessly a hatását úgy fejt ki, hogy kizárólag csak a TNF-alfához kötődik, és gátolja annak működését. A TNF-alfa szerepet játszik a gyulladásos folyamatokban így ennek gátlása révén csökkenteni lehet a gyulladást szervezetében.

Reumatoid artrítisz

A reumatoid artrítisz az ízületek gyulladásos betegsége. Ha Önnek aktív reumatoid artrítise van, először más gyógyszereket fog kapni. Ha ezek a gyógyszerek nem hatnak megfelelően, Zessly-t fog kapni egy másik, metotrexát nevű gyógyszerrel kombinálva:

- a betegsége által okozott tünetek és panaszok csökkentésére
- az ízületeit érintő károsodás lelassítására
- fizikai funkcióinak javítására.

Pszoriázisos artrítisz

A pszoriázisos artrítisz az ízületek gyulladós betegsége, általában pszoriázissal kísérvé. Ha Ön aktív pszoriázisos artrítiszben szenved, először más gyógyszereket fog kapni. Ha ezek a gyógyszerek nem hatnak megfelelően, Zessly-t fog kapni:

- a betegsége által okozott tünetek és panaszok csökkentésére
- az ízületei károsodásának lelassítására
- fizikai funkcióinak javítására.

Spondilítisz ankilopoetika (Bechterew-kór)

A spondilítisz ankilopoetika a gerincoszlop gyulladós betegsége. Ha Ön spondilítisz ankilopoetikában szenved, először más gyógyszereket fog kapni. Ha ezek a gyógyszerek nem hatnak megfelelően, Zessly-t fog kapni:

- a betegsége által okozott tünetek és panaszok csökkentésére
- fizikai funkcióinak javítására.

Pszoriázis

A pszoriázis a bőr gyulladós betegsége. Ha Ön középsúlyos-súlyos plakkos pszoriázisban szenved, először más gyógyszereket vagy kezelést, például fénykezelést fog kapni. Ha ezek a gyógyszerek vagy kezelések nem hatnak megfelelően, Zessly-t fog kapni a betegsége által okozott tünetek és panaszok csökkentésére.

Kolitisz ulceróza

A kolitisz ulceróza a belek gyulladós megbetegedése. Ha Ön kolitisz ulcerózában szenved, először más gyógyszereket fog kapni. Ha ezek a gyógyszerek nem hatnak megfelelően, Zessly-t fog kapni betegségének kezelésére.

Crohn-betegség

A Crohn-betegség a belek gyulladós megbetegedése. Ha Önnek Crohn-betegsége van, először más gyógyszereket fog kapni. Ha ezek a gyógyszerek nem hatnak megfelelően, Zessly-t fog kapni:

- aktív Crohn-betegsége kezelésére
- fisztulái (a bélből a bőr felszínére vezető rendellenes nyílások) számának csökkentésére, melyek nem reagáltak más gyógyszeres kezelésre vagy műtétre.

2. Tudnivalók a Zessly alkalmazása előtt

Nem kaphat Zessly-t, ha:

- allergiás az infliximabra vagy a gyógyszer (6. pontban felsorolt) egyéb összetevőjére.
- allergiás (túlérzékeny) egérből származó fehérjékre.
- tuberkulózisa (tbc), vagy más súlyos fertőzése van, mint például a tüdőgyulladás vagy a vérmérgezés.
- közepesen súlyos vagy súlyos fokú szívelégtelenségben szenved.

Ne alkalmazza a Zessly-t, ha Önre igaz a fentiek bármelyike! Amennyiben nem biztos benne, beszéljen kezelőorvosával a Zessly beadása előtt!

Figyelmeztetések és óvintézkedések

A Zessly-kezelés előtt vagy a kezelés alatt beszéljen kezelőorvosával, amennyiben:

Korábban már kapott kezelést bármilyen infliximab tartalmú gyógyszerrel

- Közölje kezelőorvosával, amennyiben korábban már kapott infliximab tartalmú gyógyszeres kezelést és most újra kezdi.
- Amennyiben az infliximabbal végzett kezelése több mint 16 héten át megszakadt, akkor a kezelés újrakezdésekor az allergiás reakciók kialakulásának magasabb a kockázata.

Fertőzések

- Mielőtt Zessly-kezelést kap, közölje kezelőorvosával, ha Ön valamilyen fertőzésben szenved, még akkor is, ha az nagyon enyhe.
- Mielőtt Zessly-kezelést kap, mondja el kezelőorvosának, ha valaha olyan területen élt, vagy olyan helyre utazott, ahol a hisztoplazmózis, kokkoidiomikózis vagy blasztomikózis nevű fertőzések gyakoriak. Ezeket a fertőzéseket speciális gombafélék okozzák, melyek megtámadhatják a tüdejét vagy teste egyéb részeit.
- Ön esetleg könnyebben kaphat fertőzést a Zessly-kezelés alatt. Amennyiben Ön 65 éves vagy ennél idősebb, ez a veszély fokozottabb.
- Ezek a fertőzések lehetnek súlyosak, mint például a tuberkulózis; a vírusok, gombák, baktériumok által okozott fertőzések, vagy egyéb, a környezetben található organizmusok és a sepszis, melyek életveszélyesek lehetnek.

Azonnal értesítse kezelőorvosát, ha a Zessly-kezelés alatt fertőzés tünetei jelentkeznek Önnél. Ilyen tünetek például a láz, a köhögés, az influenzaszerű tünetek, a rossz közérzet, a kipirult vagy forró bőr, a sebek vagy a fogászati problémák. Kezelőorvosa javasolhatja a Zessly-kezelés átmeneti felfüggesztését.

Tuberkulózis (tbc)

- Nagyon fontos, hogy közölje kezelőorvosával, ha Önnek valaha tuberkulózisa volt, vagy ha Ön olyan személlyel került közeli érintkezésbe, akinek tuberkulózisa volt vagy van.
- Kezelőorvosa szűrővizsgálatot fog végezni, hogy megállapítsa, van-e Önnek tuberkulózisa. Az infliximabbal kezelt betegeknel tuberkulózis esetekről számoltak be, még olyan betegeknel is, akiket már kezelték tuberkulózis elleni gyógyszerekkel. E vizsgálatok elvégzését kezelőorvosa rá fogja írni az Ön beteglemlékeztető kártyájára.
- Ha kezelőorvosa úgy találja, hogy Ön tuberkulózisra nézve veszélyeztetett, Zessly-kezelése megkezdése előtt lehet, hogy tuberkulózis elleni gyógyszereket kap.

Azonnal értesítse kezelőorvosát, ha a tuberkulózis tünetei jelentkeznek a Zessly-kezelés ideje alatt. Ilyen tünetek lehetnek a tartós köhögés, testsúlycsökkenés, fáradtság, láz, éjszakai izzadás.

Májgyulladást okozó B-típusú vírus

- Tájékoztassa kezelőorvosát a Zessly-kezelés megkezdése előtt, ha Ön a májgyulladást okozó B-típusú vírus hordozója, illetve korábban B-típusú vírus okozta májgyulladásban szenvedett!
- Közölje kezelőorvosával, ha úgy véli, hogy fennállhat Önnél a B-típusú vírus okozta májgyulladás kórokozójával történő fertőződés kockázata!
- Kezelőorvosának vizsgálnia kell, hogy Ön fertőzött-e májgyulladást okozó B-típusú vírussal.
- A TNF-gátló gyógyszerekkel történő kezelés, mint amilyen a Zessly is, újra aktiválhatja a B-típusú májgyulladás vírusát azoknál, akik e vírus hordozói, s ez egyes esetekben életveszélyes lehet.

Szívproblémák

- Közölje kezelőorvosával, ha Ön bármilyen szívproblémában szenved, mint például az enyhe fokú szívelégtelenség.
- Kezelőorvosa szorosán ellenőrizni fogja az Ön szív működését.

Azonnal értesítse kezelőorvosát, ha a Zessly-kezelés alatt új tünetek jelentkeznek vagy a meglévő szívpanaszai rosszabbodnak. Ilyen tünetek lehetnek a légszomj vagy lábdagadás.

Daganat és limfóma

- Mielőtt Zessly-kezelést kap, közölje kezelőorvosával, ha Önnek volt limfómája (a vér egyfajta rákos betegsége) vagy bármilyen más rákos betegsége.
- A súlyos fokú, hosszú ideje fennálló reumatoid artritiszben szenvedő betegeknel lehet, hogy nagyobb a kockázat a limfóma kialakulására.
- A Zessly-kezelésben részesülő gyermekeknel és felnőtteknel megnövekedhet a limfóma vagy más rákos betegség kialakulásának az esélye.
- Néhány, TNF-gátlóval, köztük infliximabbal kezelt betegnel kialakult a rák egyik ritka formája, melyet hepatoszplenikus T-sejtes limfómának neveznek. E betegek többsége tizenéves fiú vagy fiatal férfi volt, és többségük Crohn-betegségben vagy kolitisz ulcerózában szenvedett. A rák

ezen típusa általában halálos kimenetelű volt. E betegek majdnem mindegyike kapott azatioprin- vagy 6-merkaptopurin-tartalmú gyógyszert is a TNF-gátlókon kívül.

- Néhány, infliximabbal kezelt betegnél kialakultak a bőrrák bizonyos fajtái. Ha Ön a bőre kinézetében bármilyen változást vagy bőrkinövést észlel a terápia alatt vagy után, tájékoztassa kezelőorvosát.
- Néhány, infliximabbal kezelt rheumatoid arthritises nőnél méhnyakrák alakult ki. A Zessly-t kapó nőknek, beleértve a 60 év felettieket is, kezelőorvosa javasolhatja, hogy rendszeresen vegyenek részt méhnyakrák szűrővizsgálaton.

Tüdőbetegség vagy erős dohányzás

- Mielőtt Zessly-kezelést kap, közölje kezelőorvosával, ha krónikus obstruktív tüdőbetegségnek (COPD) nevezett betegségben szenved, vagy erős dohányos.
- A Zessly-del kezelt, krónikus obstruktív tüdőbetegségben szenvedő, vagy erős dohányos betegeknek lehet, hogy nagyobb a hajlamuk a rákos betegségek kialakulására.

Idegrendszeri betegség

- Mielőtt Zessly-kezelést kap, közölje kezelőorvosával, ha Önnek volt valaha az idegrendszerét érintő problémája. Ilyen például a sclerosis multiplex, a Guillain-Barré-szindróma, ha Önnek szokott görcsrohama lenni, vagy látóideg-gyulladást állapítottak meg Önnél. Azonnal értesítse kezelőorvosát, ha idegrendszeri betegség tünetei jelentkeznek a Zessly-kezelés ideje alatt. Ilyen tünetek lehetnek a látásban bekövetkező változások, kéz- vagy lábgyengeség, teste bármely részén jelentkező zsibbadás vagy bizsergés.

Rendellenes nyílások a bőrön

- Mielőtt Zessly-kezelést kap, közölje kezelőorvosával, ha bőrén rendellenes nyílások (fisztulák) vannak.

Védőoltások

- Ha Ön mostanában kapott, vagy elő van jegyezve oltásra, tájékoztassa erről kezelőorvosát.
- A Zessly-kezelés megkezdése előtt meg kell kapnia az Önnek ajánlott védőoltásokat. A Zessly-kezelés ideje alatt kaphat bizonyos védőoltásokat, de csak olyanokat, amelyek nem tartalmaznak élő kórokozót (olyan oltóanyagok, amelyek élő, de legyengített fertőző ágenszt tartalmaznak), mivel ezek fertőzéseket okozhatnak.
- Ha Ön a terhessége alatt Zessly-t kapott, akkor csecsemőjénél az élő kórokozót tartalmazó védőoltás következtében nagyobb lehet a fertőzés kialakulásának kockázata a születést követő első életévben. Fontos, hogy tájékoztassa csecsemője kezelőorvosait és más egészségügyi szakembereket arról, hogy a terhessége alatt Zessly-t kapott, hogy eldönthessék, csecsemője mikor kaphat valamilyen védőoltást, beleértve az élő kórokozót tartalmazó védőoltásokat is, mint például a (tuberkulózis megelőzésére alkalmazott) BCG vakcinát. Ha Ön szoptat, fontos, hogy tájékoztassa csecsemője kezelőorvosait és más egészségügyi szakembereket az Ön Zessly-kezeléséről mielőtt gyermeke bármilyen védőoltást kapna. További információkért lásd a Terhesség és szoptatás részt.

•

Terápiás alkalmazású fertőző ágensek

- Ha Ön mostanában kapott, vagy elő van jegyezve terápiás alkalmazású fertőző ágenssel történő kezelésre (mint pl. a hólyagrák kezelésére alkalmazott hólyagtöltés BCG-vel), tájékoztassa erről kezelőorvosát.

Műtétek és fogászati beavatkozások

- Közölje kezelőorvosával, ha Ön műtét vagy fogászati beavatkozás előtt áll!
- Tájékoztassa sebészt vagy fogorvosát, hogy Önt Zessly-vel kezelik és mutassa meg a beteglemezeltető kártyáját.

Májproblémák

- Néhány, infliximab-bal kezelt betegnél súlyos májproblémák fordultak elő.

Azonnal értesítse kezelőorvosát, ha májproblémák tünetei jelentkeznek a Zessly-kezelés ideje alatt. Ilyen tünetek lehetnek a bőr-, illetve a szem sárgasága, sötétbarna színű vizelet, fájdalom vagy duzzanat a gyomor jobb felső részén, ízületi fájdalom, bőrkiütés vagy láz.

Alacsony vérsejtszám

- Néhány, infliximab-bal kezelt betegnél előfordulhat, hogy a szervezet nem termel elegendő mennyiségű olyan vérsejtet, amely segíti a fertőzések leküzdését vagy a vérzés csillapítását. Azonnal értesítse kezelőorvosát, ha az alacsony vérsejtszám tünetei jelentkeznek Önnél a Zessly-kezelés alatt. Ilyen tünetek lehetnek a tartós láz, a könnyen előforduló vérzés vagy véraláfutás, a bőr alatti vérzés okozta apró vörös vagy bíborszínű apró pöttyök vagy a sápadtság.

Immunrendszeri betegségek

- Néhány, infliximab-bal kezelt betegnél a lupusznak nevezett immunrendszeri betegség tünetei jelentkeztek.

Azonnal értesítse kezelőorvosát, ha Önnél a lupusz tünetei jelentkeznek a Zessly-kezelés ideje alatt. Ilyen tünetek lehetnek az ízületi fájdalom vagy a napfényre érzékeny bőrkiütés az orcákon vagy a karokon.

Gyermekek és serdülők

A fenti információk gyermekekre és serdülőkre is vonatkoznak. Továbbá:

- TNF-gátló kezelésben – mint amilyen az infliximab is – részesült gyermekek és serdülők között előfordultak rosszindulatú daganatos esetek, köztük ritka típusúak is, melyek néhány esetben halállal végződtek.
- Infliximab alkalmazása alatt, a felnőttekkel összehasonlítva, több infliximabot kapó gyermeknél alakultak ki fertőzések.
- A gyermekeknek a Zessly-kezelés megkezdése előtt kell megkapniuk az ajánlott védőoltásokat.
- A Zessly-kezelésben részesülő gyermekek a Zessly-kezelés alatt kaphatnak egyidejűleg oltásokat is, de csak olyanokat, amelyek nem tartalmazzak élő kórokozót.

Amennyiben nem biztos abban, hogy a fentiek bármelyike vonatkozik-e Önre, beszéljen kezelőorvosával mielőtt Zessly-kezelést kap!

Egyéb gyógyszerek és a Zessly

A gyulladáscsökkentő betegségekben szenvedő betegek általában már kapnak gyógyszereket betegségük kezelésére. Ezek a gyógyszerek mellékhatásokat okozhatnak. Kezelőorvosa meg fogja Önnek mondani, mely egyéb gyógyszereket kell megtartania a Zessly-kezelés alatt.

Feltétlenül tájékoztassa kezelőorvosát a jelenleg vagy nemrégiben szedett, valamint szedni tervezett egyéb gyógyszereiről, beleértve a Crohn-betegség, kolitisz ulceróza, reumatoid artritisz, spondilitisz ankilopoetika, artritisz pszoriatika vagy pszoriázis (pikkelysömör) kezelésére használt egyéb gyógyszereit vagy a vény nélkül kapható gyógyszereket, mint például a vitaminok és a gyógynövénykészítmények.

Különösen fontos, hogy közölje kezelőorvosával, ha az alábbi gyógyszerek bármelyikét alkalmazza:

- Immunrendszerét befolyásoló gyógyszerek.
- Kineret (anakinra). A Zessly és Kineret együttes alkalmazása tilos!
- Orencia (abatacept). A Zessly és Orencia együttes alkalmazása tilos!

Zessly-kezelése alatt Önnek nem szabad élő kórokozót tartalmazó védőoltásokat kapnia. Ha a terhessége alatt Zessly-t kapott, vagy ha a szoptatás ideje alatt Zessly-kezelésben részesül, tájékoztassa Zessly-kezeléséről csecsemője kezelőorvosát, és a többi, csecsemőjét gondozó egészségügyi szakembert, mielőtt csecsemője bármilyen védőoltást kap.

Amennyiben nem biztos abban, hogy a fentiek bármelyike vonatkozik-e Önre, beszéljen kezelőorvosával vagy gyógyszerészével a Zessly-kezelés előtt!

Terhesség, szoptatás és termékenység

- Ha Ön terhes vagy szoptat, illetve ha fennáll Önnél a terhesség lehetősége vagy gyermeket szeretne, a gyógyszer alkalmazása előtt beszéljen kezelőorvosával. A Zessly-t terhesség vagy a szoptatás ideje alatt csak akkor szabad alkalmazni, ha azt kezelőorvosa az Ön esetében szükségesnek ítéli.
- Kerülje el a teherbeesést a Zessly-kezelés alatt és az utolsó kezelést követően még legalább 6 hónapig. Beszélje meg kezelőorvosával, hogy ez idő alatt milyen fogamzásgátlást alkalmazzon.
- Ha Ön terhessége alatt Zessly-t kapott, akkor a csecsemője nagyobb fertőzésveszélynek lehet kitéve.
- Fontos, hogy tájékoztassa csecsemője kezelőorvosait és más egészségügyi szakembereket az Ön Zessly-kezeléséről, mielőtt csecsemője bármilyen védőoltást kap. Ha Ön a terhessége alatt Zessly-t kapott, csecsemőjénél a születést követő 12 hónapon belül (a tuberkulózis megelőzésére alkalmazott) BCG-védőoltás alkalmazása súlyos szövődményekkel, akár halállal járó fertőzést okozhat. Csecsemője a születését követő 12 hónapon belül nem kaphat élő kórokozót tartalmazó védőoltásokat, például BCG-vakcinát, kivéve ha a gyermeke kezelőorvosa mást javasol. További információkért lásd a Védőoltások részt.
- Ha Ön szoptat, fontos, hogy tájékoztassa csecsemője kezelőorvosait és más egészségügyi szakembereket az Ön Zessly-kezeléséről mielőtt gyermeke bármilyen védőoltást kapna. Csecsemője a szoptatás ideje alatt nem kaphat élő kórokozót tartalmazó védőoltásokat, kivéve ha a gyermeke kezelőorvosa mást javasol.
- A terhesség alatt infliximabbal kezelt nők csecsemőinél jelentős mértékben csökkent fehérvérsejtszámról számoltak be. Ha csecsemőjénél folytonosan láz és fertőzések lépnek fel, azonnal forduljon csecsemője kezelőorvosához.

A készítmény hatásai a gépjárművezetéshez és a gépek kezeléséhez szükséges képességekre

Nem valószínű, hogy a Zessly befolyásolja a gépjárművezetéshez vagy a gépek kezeléséhez szükséges képességeit. Ha fáradtnak érzi magát, szédül vagy rosszul van a Zessly-kezelést követően, ne vezessen és ne üzemeltessen semmilyen gépet.

A Zessly nátriumot tartalmaz

Ez a gyógyszer kevesebb mint 1 mmol (23 mg) nátriumot tartalmaz adagonként, azaz gyakorlatilag „nátriummentes”. Mielőtt azonban Ön megkapja a Zessly-t, azt nátrium-tartalmú oldattal készítik el. Beszéljen kezelőorvosával, ha Ön alacsony sótartalmú étrendet tart.

3. Hogyan kell alkalmazni a Zessly-t?

Reumatoid artritisz

A szokásos adag 3 mg testtömegkilogrammonként.

Pszoriázisos artritisz, spondilitisz ankilopoetika (Bechterew-kór), pszoriázis, kolitisz ulceróza és Crohn-betegség

A szokásos adag 5 mg testtömegkilogrammonként.

Hogyan adják be a Zessly-t

- A Zessly-t a kezelőorvosa vagy a gondozását végző egészségügyi szakember fogja beadni Önnek.
- Kezelőorvosa, vagy a gondozását végző egészségügyi szakember fogja elkészíteni a gyógyszert, amit Ön infúzióban kap meg.
- A gyógyszert infúzióban (cseppinfúzió) fogják beadni Önnek (2 óra alatt) egyik vénáján keresztül, ami általában az egyik karban található. A harmadik infúzió után kezelőorvosa dönthet úgy, hogy az Ön Zessly adagját 1 óra alatt adja be Önnek.
- Ellenőrizni fogják az Ön állapotát a Zessly adagolása idején és 1-2 órával azt követően.

Mennyi Zessly-t adnak be

- Kezelőorvosa dönti el milyen adagban és milyen gyakran fogja kapni a Zessly-t. Ez a betegségeától, a testsúlyától függ majd, és attól, hogyan reagál a Zessly-kezelésre.
- Az alábbi táblázat mutatja, hogy az első adagot követően milyen gyakran fogja kapni ezt a gyógyszert.

2. adag	2 héttel az 1. adag után
3. adag	6 héttel az 1. adag után
További adagok	Minden 6.-8. héten, a betegségétől függően

Alkalmazás gyermekeknél és serdülőknél

Gyermekeknél csak Crohn-betegség vagy kolitisz ulceróza kezelésére alkalmazható a Zessly. Ezeknek a gyermekeknek 6 éveseknek, vagy ennél idősebbeknek kell lenniük.

Ha az előírtnál több Zessly-t kapott

Ezt a gyógyszert kezelőorvosa, vagy a gondozását végző egészségügyi szakember adja be Önnek, ebből adódóan nem valószínű, hogy a kelletnél többet kap. A Zessly túladagolásának nincs ismert mellékhatása.

Ha elfelejtette vagy lekéste Zessly infúzióját

Ha elfelejtette, vagy lekéste a Zessly beadásának időpontját, minél előbb kérjen egy új időpontot.

Ha bármilyen további kérdése van a gyógyszer alkalmazásával kapcsolatban, kérdezze meg kezelőorvosát.

4. Lehetséges mellékhatások

Mint minden gyógyszer, így ez a gyógyszer is okozhat mellékhatásokat, amelyek azonban nem mindenkinél jelentkeznek. A legtöbb mellékhatás enyhe, ill. közepesen súlyos fokú. Néhány beteg azonban súlyos mellékhatásokat tapasztalhat, amelyek kezelést tehetnek szükségessé. A mellékhatások az Ön Zessly-kezelésének befejezését követően is jelentkezhetnek.

Azonnal értesítse kezelőorvosát, ha a következők bármelyikét észleli:

- **Allergiás reakcióra utaló tünetek**, például az arc, ajak, száj vagy torok duzzanata, mely nyelési vagy légzési nehézséget okozhat, bőrkiütés, csalánkiütés, a kéz, láb vagy boka duzzanata. Az allergiás reakciók közül néhány súlyos vagy életveszélyes is lehet. Az allergiás reakció az injekció beadása után 2 órán belül vagy később alakulhat ki. Az allergiás mellékhatások több tünete az injekció beadását követő 12 napig kialakulhat, például fájdalom az izmokban, láz, ízületi- vagy állkapocsfájdalom, torok- vagy fejfájás.
- **Szívproblémára utaló tünetek**, például kellemetlen mellkasi érzés vagy fájdalom, fájdalom a karban, hasi fájdalom, légszomj, szorongás, szédülés, szédülés, ájulás, izzadás, hányinger (émelygés), hányás, gyors szívdobogás vagy kalapálás érzése a mellkasban, lassú vagy szapora szívverés, és a lábak duzzanata.
- **Fertőzésre utaló tünetek (beleértve a tbc-t)**, például láz, fáradtságérzés, köhögés, amely tartós lehet, légszomj, influenzaszerű tünetek, testsúlycsökkenés, éjszakai izzadás, hasmenés, kisebésedés, gennygyülem a bélben vagy a végbél körül (tályog), fogproblémák vagy vizeletkor jelentkező égő érzés.
- **Daganatos megbetegedésre utaló lehetséges tünetek**, köztük, de nem kizárólagosan a nyirokcsomók duzzanata, súlycsökkenés, láz, szokatlan bőrelváltozások, az anyajegyek vagy a bőr színének megváltozása vagy szokatlan hüvelyi vérzés.
- **Tüdőproblémákra utaló tünetek**, például köhögés, légzési nehézség vagy mellkasi szorítás.
- **Idegrendszeri problémára utaló tünetek (beleértve a szemproblémákat)**, például sztrók tünetei (az arc, a kar vagy a láb általában egy oldalon fellépő hirtelen zsibbadása vagy gyengesége; hirtelen kialakuló zavartság, beszélesi- vagy beszédértési nehézség; egyik vagy mindkét szemben jelentkező látászavar, járászavar, szédülés, egyensúlyvesztés vagy

koordinációs zavar vagy erős fejfájás), görcsrohamok, a test bármely részén jelentkező bizsergés/zsibbadás, vagy kéz- vagy lábgyengeség, a látásban bekövetkező változások, például kettős látás vagy más szemproblémák.

- **Májproblémákra utaló tünetek** (beleértve a hepatitisz B-fertőzést is, ha Önnek korábban hepatitisz B-fertőzése volt), például a bőr- illetve a szem sárgasága, sötétbarna színű vizelet, fájdalom vagy duzzanat a gyomor jobb felső részén, ízületi fájdalom, bőrkiütés vagy láz.
- **Az immunrendszeri betegségekre utaló tünetek**, például ízületi fájdalom vagy napfényre érzékeny bőrkiütés az orcákon vagy karokon (lupusz) vagy köhögés, légszomj, láz vagy bőrkiütés (szarkoidózis).
- **Alacsony vérszámra utaló tünetek**, például tartós láz, könnyen előforduló vérzés illetve véraláfutás, bőr alatti vérzés okozta vörös vagy bíborszínű apró pöttyök vagy sápadtság.
- **Súlyos bőrproblémákra utaló tünetek**, például a törzsön megjelenő vöröses, céltáblaszerű foltok vagy körkörös bőrelváltozások, amelyeknek közepén gyakran hólyag van, nagy területekre kiterjedt bőrhámlás és bőrleválás, száj-, torok-, orr-, nemi szervi- és szemfekély, vagy apró, gennyel telített dudorok, amelyek az egész testre kiterjedhetnek. Ezeket a bőrtüneteket láz kísérheti.

Azonnal közölje kezelőorvosával, ha fentiek közül bármelyiket észleli.

Az alábbi mellékhatásokat a infliximab alkalmazásával összefüggésben figyelték meg:

Nagyon gyakori: 10-ből több mint 1 beteget érinthet

- Hasi fájdalom, hányinger,
- vírusfertőzések, például herpesz vagy influenza,
- felső légúti fertőzések, például orrmelléküreg-gyulladás,
- fejfájás,
- infúzió okozta mellékhatás,
- fájdalom.

Gyakori: 10-ből legfeljebb 1 beteget érinthet

- A máj működésének megváltozása, emelkedett májenzimértékek (vérből mutatható ki),
- tüdő vagy mellkasi fertőzés, például hörghurut vagy tüdőgyulladás,
- légzési nehézség vagy fájdalmas légzés, mellkasi fájdalom,
- gyomor- vagy bélvérzés, hasmenés, emésztési zavar, gyomorégés, székrekedés,
- csalánkiütés, viszkető bőrkiütés vagy bőrszárazság,
- egyensúlyzavarok vagy szédülés,
- láz, fokozott izzadás,
- keringési problémák, például alacsony vagy magas vérnyomás,
- véraláfutások, hóhullám vagy orrvérzés, melegségérzés, a bőr kivörösödése (kipirulás),
- fáradtság- vagy gyengeségérzés,
- bakteriális fertőzések, például vérmérgezés, tályog vagy bőrfertőzés (cellulitisz),
- a bőr fertőzése gomba miatt,
- vérrel kapcsolatos problémák, például vérszegénység vagy alacsony fehérvérsejtszám,
- nyirokcsomó-duzzanat,
- depresszió, alvási problémák,
- szemproblémák, például vörös szem és fertőzés,
- szapora szívverés (tahikardia) vagy szívdobogásérzés,
- ízületek, izmok vagy a hát fájdalma,
- húgyúti fertőzések,
- pikkelysömör, bőrproblémák, például ekcéma és hajhullás,
- az infúzió beadásának helyén jelentkező reakciók, például fájdalom, duzzanat, bőrpír, vagy viszketés,
- hidegrázás vagy folyadék felgyülemelése a bőr alatt, mely duzzanatot okoz,
- zsibbadás vagy bizsergés.

Nem gyakori: 100-ból legfeljebb 1 beteget érinthet

- Keringési elégtelenség, véna duzzanat,
- a vérereken kívül felgyülemlett vér (hematóma) vagy véraláfutás,
- bőrproblémák, például hólyagképződés, szemölcsök, a bőr rendellenes elszíneződése vagy pigmentációja, az ajkak duzzanata vagy a bőr megvastagodása vagy kivörösödött-, pikkelyes- és hámló bőr,
- súlyos allergiás reakciók (pl. anafilaxia), lupusznak nevezett immunrendszeri betegség, allergiás reakciók idegen fehérjékre,
- elhúzódó sebgyógyulás,
- májduzzanat (májgyulladás), epehólyag-duzzanat, májkárosodás,
- feledékenység, ingerlékenység, zavartság, idegesség,
- szemproblémák, például homályos vagy csökkent látás, duzzadt szem vagy árpa,
- szívelégtelenség vagy annak rosszabbodása, alacsony szívritmus,
- ájulás,
- görcsök, idegrendszeri problémák,
- a vastagbél kilyukadása vagy bélelzáródás, hasi fájdalom vagy görcs,
- hasnyálmirigy-gyulladás,
- gombás fertőzések, például élesztőgomba-fertőzés vagy gombás körömfertőzés
- tüdőproblémák (például vizenyő),
- folyadékgyülem a tüdő körül (mellúri folyadékgyülem),
- a légutak beszűkülése a tüdőben, ami légzési nehézséget okoz,
- a tüdő hártájának gyulladása, ami éles mellkasi fájdalmat okoz és légzéskor rosszabbodik (pleuritisz),
- fertőző gümőkör (tuberkulózis),
- vesefertőzések,
- alacsony vérlemezkeszám, magas fehérvérsejtszám,
- hüvelyi fertőzések,
- a saját szervezet elleni „antitesteket” kimutató vérvizsgálati eredmények,
- a vér koleszterin- és zsírszintjének változása,
- testtömeg-növekedés (a betegek többségénél a testtömeg-növekedés kismértékű volt).

Ritka: 1000-ból legfeljebb 1 beteget érinthet

- A vér rákos megbetegedésének egyik fajtája (limfóma),
- a vér nem szállít elegendő oxigént szervezetének, keringési problémák, például az erek szűkülete,
- az agyat borító hártya gyulladása (agyhártyagyulladás),
- fertőzések a legyengült immunrendszer miatt,
- hepatitisz B-vírus-fertőzés, ha Önnek korábban hepatitisz B-vírusa volt,
- májgyulladás, immunrendszeri probléma miatt (autoimmun hepatitisz),
- a bőr vagy a szem sárgasága májprobléma miatt,
- rendellenes szövetduzzanat vagy -növekedés,
- súlyos allergiás reakció, amely eszméletvesztést okozhat és életveszélyes is lehet (anafilaxiás sokk),
- a kis erek duzzanata (érgyulladás),
- immunrendszeri betegségek, melyek érinthetik a tüdőt, a bőrt és a nyirokcsomókat (például szarkoidózis),
- immunsejtek felgyülemlése gyulladással immunválasz következtében (granulomatosis elváltozások),
- érdeklődés hiány, érzelem hiány,
- súlyos bőrproblémák, például toxikus epidermális nekrolízis, Stevens-Johnson-szindróma és gennyel telt hólyagos bőrkiütés (akut generalizált exanthémás pustulosis),
- egyéb bőrproblémák, például erythema multiforme, lichenoid reakciók (viszkető vörös-lila bőrkiütések és/vagy fonalszerű fehéres-szürke vonalak a nyálkahártyákon), hólyagok és bőrhámlás vagy kelések (furunkulózis),

- súlyos idegrendszeri betegségek, például myelitis transversa, sclerosis multiplex-szerű megbetegedés, látóideg-gyulladás és Guillain-Barré-szindróma,
- a szem gyulladása, ami a látás változását okozhatja, beleértve a vakságot is,
- folyadékgyülem a szívburokban,
- súlyos tüdőproblémák (például intersticiális tüdőbetegség),
- melanóma (a bőrrák egy típusa),
- méhnyakrák,
- alacsony vörösvérsejtszám, beleértve a fehérvérsejtek számának jelentős csökkenését is,
- a bőr alatti vérzés okozta vörös vagy bíborszínű apró pöttyök,
- rendellenes vérfehérje érték, amelyet „komplement faktornak” neveznek, és az immunrendszer részét képezi.

Nem ismert: az előfordulás gyakorisága a rendelkezésre álló adatokból nem állapítható meg

- Rákos megbetegedés gyermekeknél és felnőtteknél,
- egy ritkán előforduló, főleg tizenéves fiúkat vagy fiatal férfiakat érintő vérrák (hepatosplenicus T-sejtes limfóma),
- májelégtelenség,
- Merkel-sejtes karcinóma (a bőrrák egy típusa),
- Kaposi-szarkóma, a 8-as típusú humán herpeszvírus fertőzéssel járó ritka daganatos megbetegedés. A Kaposi-szarkóma leggyakrabban a bőrön jelenik meg lila elváltozások formájában,
- a dermatomiozitisznek nevezett állapot súlyosbodása (tünete az izomgyengeséggel együttjáró bőrkiütés),
- szívinfarktus,
- agyi érkatasztrófa (sztrók),
- átmeneti látásvesztés az infúzió alatt vagy a beadástól számított 2 órán belül,
- élő kórokozót tartalmazó védőoltás okozta fertőzés a legyengült immunrendszer miatt.

További mellékhatások gyermekeknél és serdülőknél

Néhány különbség mutatkozott Crohn-betegség miatt infliximabot kapott gyermekeknél előforduló mellékhatásokban a Crohn-betegség miatt infliximabot kapott felnőttekkel összehasonlítva. A gyermekeknél gyakrabban előforduló mellékhatások: alacsony vörösvértestszám (vérszegénység), vér a székletben, alacsony összes fehérvérsejtszám (leukopénia), bőrvörösség vagy kivörösödés (kipirulás), vírusfertőzések, a fertőzések ellen fellépő fehérvérsejtek alacsony száma (neutropénia), csonttörés, bakteriális fertőzés és a légutak allergiás reakciói.

Mellékhatások bejelentése

Ha Önél bármilyen mellékhatás jelentkezik, tájékoztassa kezelőorvosát, gyógyszerészét vagy a gondozását végző egészségügyi szakembert. Ez a beteg tájékoztatóban fel nem sorolt bármilyen lehetséges mellékhatásra is vonatkozik. A mellékhatásokat közvetlenül a hatóság részére is bejelentheti az [V. függelékben](#) található elérhetőségeken keresztül. A mellékhatások bejelentésével Ön is hozzájárulhat ahhoz, hogy minél több információ álljon rendelkezésre a gyógyszer biztonságos alkalmazásával kapcsolatban.

5. Hogyan kell a Zessly-t tárolni?

A Zessly-t általában az egészségügyi személyzet fogja tárolni. A tárolás követelményei, melyeket jó, ha tud, a következők:

- A gyógyszer gyermekektől elzárva tartandó!
- A címkén és a dobozon feltüntetett lejárati idő (EXP) után ne alkalmazza ezt a gyógyszert. A lejárati idő az adott hónap utolsó napjára vonatkozik.
- Hűtőszekrényben (2 °C – 8 °C) tárolandó.
- Ez a gyógyszer az eredeti dobozában hűtőszekrényen kívül is tárolható legfeljebb 30 °C-on, egyszer 6 hónapos időtartamig, az eredeti lejárati dátumot nem meghaladó ideig. Ebben az esetben ne tegye újra vissza a hűtött tárolóba. Írja rá az új lejárati időt a dobozra, megadva az

évet/hónapot/napot. Dobja ki ezt a gyógyszert, ha az új lejárati időn belül vagy a dobozra nyomtatott lejárati időn belül (amelyik előbb van) nem került felhasználásra.

- A Zessly infúzió elkészítésekor annak mielőbbi felhasználása javasolt (3 órán belül). Az oldat csírámentes körülmények közötti elkészítése esetén azonban, azt hűtőben, 2 °C – 8 °C-on 24 órán keresztül lehet tárolni.
- Ne alkalmazza ezt a gyógyszert, ha elszíneződött vagy részecskék találhatók benne.

6. A csomagolás tartalma és egyéb információk

Mit tartalmaz a Zessly?

- A készítmény hatóanyaga az infliximab. Egy injekciós üveg 100 mg infliximabot tartalmaz. Elkészítés után az oldat milliliterenként 10 mg infliximabot tartalmaz.
- Egyéb összetevők: dinátrium-szukcinát hexahidrát, szukcinilsav, szacharóz, poliszorbát 80 (lásd 2. pont).

Milyen a Zessly külleme és mit tartalmaz a csomagolás?

A Zessly injekciós üvegben kerül forgalomba, amely tartalmazza a port az oldatos infúzióhoz való koncentrátumhoz (por koncentrátumhoz). A por fehér színű.

A Zessly-t 1, 2, 3, 4 vagy 5 injekciós üveget tartalmazó csomagolásban forgalmazzák. Nem feltétlenül mindegyik kiszerelés kerül kereskedelmi forgalomba.

A forgalomba hozatali engedély jogosultja

Sandoz GmbH
Biochemiestr. 10
6250 Kundl
Ausztria

Gyártó

Sandoz GmbH
Biochemiestr. 10
6336 Langkampfen
Ausztria

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

A készítményhez kapcsolódó további kérdéseivel forduljon a forgalomba hozatali engedély jogosultjának helyi képviselőjéhez:

België/Belgique/Belgien
Sandoz nv/sa
Tél/Tel: +32 2 722 97 97

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

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

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

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

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

Danmark/Norge/Ísland/Sverige

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

Deutschland

Hexal AG
Tel: +49 8024 908 0

Eesti

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

Ελλάδα

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

España

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

France

Sandoz SAS
Tél: +33 1 49 64 48 00

Hrvatska

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

Ireland

Rowex Ltd.
Tel: + 353 27 50077

Italia

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

Κύπρος

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

Latvija

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

Malta

Sandoz Pharmaceuticals d.d.
Tel: +35699644126

Nederland

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

Österreich

Sandoz GmbH
Tel: +43 5338 2000

Polska

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

Portugal

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

România

Sandoz Pharmaceuticals SRL
Tel: +40 21 407 51 60

Slovenija

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

Slovenská republika

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

Suomi/Finland

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

United Kingdom (Northern Ireland)

Sandoz GmbH
Tel: +43 5338 2000

A betegtájékoztató legutóbbi felülvizsgálatának dátuma**Egyéb információforrások**

A gyógyszerrel részletes információ az Európai Gyógyszerügynökség internetes honlapján (<http://www.ema.europa.eu>) található.

Az alábbi információk kizárólag egészségügyi szakembereknek szólnak:

Az infliximab-kezelésben részesülő betegnek át kell adni a betegemlékeztető kártyát.

A készítmény felhasználására, kezelésére vonatkozó útmutatások – tárolási körülmények

2 °C - 8 °C-on tárolandó.

A Zessly legfeljebb 30 °C-on, egyszer 6 hónapos időtartamig tárolható, az eredeti lejárat dátumot nem meghaladó ideig. Az új lejárat dátumát rá kell írni a dobozra. A Zessly-t a hűtőből történt kivétel követően tilos visszatenni a hűtött tárolóhelyre.

A készítmény felhasználására, kezelésére vonatkozó útmutatások – oldás, hígítás és beadás

A biológiai gyógyszerek követhetőségének javítása érdekében az alkalmazott készítmény kereskedelmi nevét és gyártási számát egyértelműen dokumentálni kell.

1. Számítsa ki az adagot és az ehhez szükséges Zessly injekciós üvegek számát. Minden Zessly injekciós üveg 100 mg infliximabot tartalmaz. Számítsa ki a feloldott Zessly szükséges össztérfogatát.
2. Minden egyes Zessly injekciós üveg tartalmát aseptikus körülmények között 10 ml injekcióhoz való vízzel kell feloldani, 21-gauge (0,8 mm) vagy ennél kisebb átmérőjű tűvel felszerelt fecskendő segítségével. Távolítsa el a műanyag védőkorongot az injekciós üvegről és tetejét tisztítsa meg 70%-os alkoholos vattával. Szűrje be a fecskendő tűt az injekciós üvegbe a gumidugó közepén keresztül, és az injekcióhoz való víz sugarát irányítsa az injekciós üveg falára. Az injekciós üveg forgatásával, gyengéd körkörös mozdulattal keverje az oldatot, hogy elősegítse a liofilizált por oldódását! Ne keverje túl hosszan vagy erőteljesen! **NE RÁZZA!** Az oldat készítésekor tapasztalható habzás nem szokatlan jelenség. Hagyja az elkészült oldatot 5 percig állni! Az oldatnak színtelen-halványbarnának kell lennie és opaleszkálhat. Az oldatban néhány apró áttetsző részecske lehet, mivel az infliximab egy fehérje. Ne használja fel az oldatot, ha átlátszatlan részecskéket, elszíneződést tapasztal, vagy ha idegen anyagból származó szemcsék is láthatóak!
3. A feloldott Zessly-oldat teljes mennyiségét 250 ml végleges térfogatra kell hígítani 9 mg/ml-es (0,9%-os) nátrium-klorid injekciós oldattal. A feloldott Zessly-oldatot tilos bármilyen más oldószerrel hígítani. A hígítást úgy végezze el, hogy a 9 mg/ml-es (0,9%-os) nátrium-klorid injekciós oldat 250 ml-es üvegpalackjából vagy infúziós tasakjából akkora térfogatnyi fiziológiás sóoldatot távolítson el, amelyik megegyezik a feloldott Zessly-oldat térfogatával. A feloldott Zessly-oldat teljes térfogatát lassan adja a 250 ml-es infúziós palackhoz vagy tasakhoz! Óvatosan keverje!
4. Az infúziós oldat beadásának időtartama nem lehet rövidebb az ajánlott infúziós időnél. Olyan infúziós szerelékkel kell használni, amelyekben steril, nem pirogén, alacsony fehérjekötő filter található (pórusméret 1,2 mikrométer vagy kisebb)! Mivel tartósítószerrel nem tartalmaz, az infúziós oldat beadását minél hamarabb meg kell kezdeni, az oldást és hígítást követő 3 órán belül! A Zessly infúziós oldatot 2 °C és 8 °C között tárolva 24 órán belül lehet felhasználni az aseptikus körülmények között történő oldás és hígítás után. Az infúziós oldatból megmaradt mennyiséget nem szabad tárolni későbbi felhasználás céljából!
5. Nem végeztek fizikai és biokémiai kompatibilitási vizsgálatokat a Zessly más szerekkel való együttadásának felmérésére. A Zessly-t nem szabad ugyanabban az intravénás szerelékben más szerrel együtt, egyidejűleg beadni!

6. A Zessly-t meg kell vizsgálni beadás előtt, hogy nem látható-e benne idegen részecske, vagy nem színeződött-e el! Amennyiben opálos részecskék láthatók, vagy idegen anyag, illetve elszíneződés tapasztalható, az oldatot nem szabad felhasználni!
7. Bármilyen fel nem használt gyógyszer, illetve hulladékanyag megsemmisítését a gyógyszerekre vonatkozó előírások szerint kell végrehajtani!