

**I PIELIKUMS**  
**ZĀĻU APRAKSTS**

## 1. ZĀĻU NOSAUKUMS

Flixabi 100 mg pulveris infūziju šķīduma koncentrāta pagatavošanai

## 2. KVALITATĪVAIS UN KVANTITATĪVAIS SASTĀVS

Katrs flakons satur 100 mg infliksimaba\* (*infliximabum*). Pēc sagatavošanas katrā ml ir 10 mg infliksimaba.

\* Infliksimabs ir himēriskas cilvēka-peles IgG1 monoklonālās antivielas, kas ar rekombinantās DNS tehnoloģijas palīdzību iegūtas Ķīnas kāmjā olnīcu (ĶKO) šūnās.

Pilnu palīgvielu sarakstu skatīt 6.1. apakšpunktā.

## 3. ZĀĻU FORMA

Pulveris infūziju šķīduma koncentrāta pagatavošanai (pulveris koncentrāta pagatavošanai)

Balts pulveris.

## 4. KLĪNISKĀ INFORMĀCIJA

### 4.1. Terapeitiskās indikācijas

#### Reimatoīdais artrīts

Flixabi kombinācijā ar metotreksātu paredzēts, lai mazinātu slimības pazīmes un simptomus, kā arī uzlabotu fiziskās funkcijas:

- pieaugušiem pacientiem ar aktīvu slimību, ja atbildes reakcija uz slimības gaitu modificējošām preteimatisma zālēm (*disease-modifying antirheumatic drugs* – DMARD), tajā skaitā metotreksātu, nav bijusi pietiekama;
- pieaugušiem pacientiem ar smagu, aktīvu un progresējošu slimību, kuri iepriekš nav saņēmuši ārstēšanu ar metotreksātu vai citiem DMARD.

Šajās pacientu grupās novērota locītavu bojājuma progresēšanas palēnināšanās, nosakot rentgenogrāfiski (skatīt 5.1. apakšpunktu).

#### Krona slimība pieaugušajiem

Flixabi ir paredzēts:

- vidēji smagas vai smagas, aktīvas Krona slimības ārstēšanai pieaugušiem pacientiem, kuriem, neskatoties uz pilnu un atbilstošu kortikosteroīdu un/vai imūnsupresantu ārstēšanas kursu, nebija atbildes reakcijas uz ārstēšanu vai kuri nepanes šādu terapiju, vai tā ir medicīniski kontrindicēta;
- fistulas veidojošas, aktīvas Krona slimības ārstēšanai pieaugušiem pacientiem, kuriem, neskatoties uz pilnu un atbilstošu tradicionālās terapijas (tajā skaitā antibiotiku, drenāžas un imūnsupresīvas terapijas) kursu, nebija atbildes reakcijas uz ārstēšanu.

#### Krona slimība bērniem

Flixabi ir paredzēts smagas, aktīvas Krona slimības ārstēšanai bērniem un pusaudžiem vecumā no 6 līdz 17 gadiem, kuriem nebija atbildes reakcijas uz tradicionālo terapiju, tajā skaitā kortikosteroīdiem, imūnmodulatoriem un primāru diētas terapiju; vai kuri nepanes šādu terapiju, vai tā ir medicīniski kontrindicēta. Infliksimabs pētīts tikai kombinācijā ar tradicionālu imūnsupresīvu terapiju.

## Čūlainais kolīts

Flixabi ir paredzēts vidēji smaga vai smaga, aktīva čūlainā kolīta ārstēšanai pieaugušiem pacientiem, kuriem bijusi nepietiekama atbildes reakcija uz tradicionālo terapiju, tajā skaitā kortikosteroīdiem un 6-merkaptopurīnu (6-MP) vai azatioprīnu (AZA), kā arī pacientiem, kuri šādu terapiju nepanes vai kuriem tā ir medicīniski kontrindicēta.

## Čūlainais kolīts bērniem

Flixabi ir paredzēts smaga, aktīva čūlainā kolīta ārstēšanai bērniem un pusaudžiem vecumā no 6 līdz 17 gadiem, kuriem bijusi nepietiekama atbildes reakcija uz tradicionālo terapiju, tajā skaitā kortikosteroīdiem un 6-MP vai AZA, kā arī pacientiem, kuri šādu terapiju nepanes vai kuriem tā ir medicīniski kontrindicēta.

## Ankilozējošais spondilīts

Flixabi ir paredzēts smaga, aktīva ankilozējošā spondilīta ārstēšanai pieaugušiem pacientiem, kuriem bijusi nepietiekama atbildes reakcija uz tradicionālo terapiju.

## Psoriātiskais artrīts

Flixabi ir paredzēts aktīva un progresējoša psoriātiskā artrīta ārstēšanai pieaugušiem pacientiem gadījumos, kad atbildes reakcija uz iepriekšēju terapiju ar DMARD bijusi nepietiekama.

Flixabi jālieto:

- kombinācijā ar metotreksātu
- vai monoterapijā pacientiem, kuriem ir metotreksāta nepanesība vai kuriem metotreksāts ir kontrindicēts.

Pierādīts, ka infliksimabs uzlabo fiziskās funkcijas pacientiem ar psoriātisko artrītu un samazina perifēro locītavu bojājumu progresēšanas rādītāju, nosakot to rentgenoloģiski, pacientiem ar poliartikulāriem, simetriskiem slimības apakštīpiem (skatīt 5.1. apakšpunktu).

## Psoriāze

Flixabi ir paredzēts vidēji smagas vai smagas *psoriasis vulgaris* ārstēšanai pieaugušiem pacientiem, kuriem nav bijusi atbildes reakcija uz citu sistēmisku terapiju, tajā skaitā ciklosporīnu, metotreksātu vai psoralēnu un ultravioleto starojumu A (PUVA), vai kuriem tā ir medicīniski kontrindicēta, vai kas to nepanes (skatīt 5.1. apakšpunktu).

## **4.2. Devas un lietošanas veids**

Flixabi terapija jāsāk un jāuzrauga kvalificētiem ārstiem, kuriem ir pieredze reimatoīdā artrīta, zarnu iekaisīgu slimību, ankilozējošā spondilīta, psoriātiskā artrīta vai psoriāzes diagnosticēšanā un ārstēšanā. Flixabi jālieto intravenozi. Flixabi infūzijas jāievada kvalificētiem veselības aprūpes speciālistiem, kas ir apmācīti noteikt jebkurus ar infūziju saistītus traucējumus. Ar Flixabi ārstētiem pacientiem jāizsniedz lietošanas instrukcija un pacienta atgādinājuma kartīte.

Flixabi terapijas laikā jākorrigē citu vienlaicīgi lietoto zāļu, piemēram, kortikosteroīdu un imūnsupresantu, deva.

## Devas

*Pieaugušie (≥ 18 gadi)*

### Reimatoīdais artrīts

3 mg/kg, ko ievada atbilstoši ķermeņa masai (ķm) intravenozas infūzijas veidā, kam seko papildu 3 mg/kg ķm devu infūzijas 2 un 6 nedēļas pēc pirmās infūzijas, pēc tam – ik pēc 8 nedēļām.

Flixabi jālieto vienlaicīgi ar metotreksātu.

Pieejamie dati liecina, ka klīniskā atbildes reakcija parasti tiek sasniegta 12 nedēļu terapijas laikā. Ja pacientam pēc šī perioda nerodas pietiekama atbildes reakcija vai atbildes reakcija zūd, jāapsver pakāpeniska devas palielināšana par aptuveni 1,5 mg/kg ķm līdz maksimālai 7,5 mg/kg ķm ik pēc 8 nedēļām. Alternatīvi var apsvērt 3 mg/kg ķm lietošanu ik pēc 4 nedēļām. Ja tiek sasniegta adekvāta atbildes reakcija, pacientiem jāturpina lietot izraudzītā deva vai jāievēro devas lietošanas biežums. Terapijas turpināšana rūpīgi atkārtoti jāapsver pacientiem, kuriem nerodas terapeitiska atbildes reakcija pēc pirmajām 12 terapijas nedēļām vai pēc devas pielāgošanas.

#### Vidēji smaga vai smaga, aktīva Krona slimība

5 mg/kg ķm intravenozas infūzijas veidā, kam seko papildu 5 mg/kg ķm infūzija 2 nedēļas pēc pirmās infūzijas. Ja pacientam nav atbildes reakcijas pēc 2 devām, turpmāka terapija ar infliksimabu nav lietderīga. Pieejamā informācija neapstiprina infliksimaba turpmākas lietošanas lietderību pacientiem, kuriem nav atbildes reakcijas 6 nedēļu laikā pēc pirmās infūzijas.

Pacientiem, kuriem ir atbildes reakcija uz terapiju, alternatīvās iespējas terapijas turpināšanai ir:

- uzturošā terapija: papildu 5 mg/kg ķm infūzijas deva 6 nedēļas pēc pirmās infūzijas, kam seko infūzija ik pēc 8 nedēļām, vai
- atkārtota lietošana: 5 mg/kg ķm infūzija, ja slimības pazīmes vai simptomi atkārtojas (skatīt sadaļu „Atkārtota lietošana” turpmākā tekstā un 4.4. apakšpunktu).

Kaut arī trūkst salīdzinošo datu, ierobežotie dati par pacientiem, kuriem sākumā bija atbildes reakcija uz 5 mg/kg ķm devu, bet vēlāk izzuda, liecina, ka dažiem pacientiem atbildes reakcija varētu atjaunoties, ja paaugstina devu (skatīt 5.1. apakšpunktu). Pacientiem, kuriem devas pielāgošana neizraisa terapeitisku ieguvumu, rūpīgi atkārtoti jāapsver terapijas turpināšana.

#### Fistulas veidojoša, aktīva Krona slimība

5 mg/kg ķm intravenozas infūzijas veidā, kam seko papildu 5 mg/kg ķm infūzijas 2. un 6. nedēļā pēc pirmās infūzijas. Ja pacientam nav atbildes reakcijas pēc 3 devām, turpmāka terapija ar infliksimabu nav lietderīga.

Pacientiem, kuriem ir atbildes reakcija uz terapiju, alternatīvās iespējas terapijas turpināšanai ir:

- uzturošā terapija: papildu 5 mg/kg ķm infūzijas devas ik pēc 8 nedēļām vai
- atkārtota lietošana: 5 mg/kg ķm infūzija, ja slimības pazīmes un simptomi atkārtojas, kam seko 5 mg/kg ķm infūzija ik pēc 8 nedēļām (skatīt sadaļu „Atkārtota lietošana” turpmākā tekstā un 4.4. apakšpunktu).

Kaut arī trūkst salīdzinošo datu, ierobežotie dati par pacientiem, kuriem sākumā bija atbildes reakcija uz 5 mg/kg ķm devu, bet vēlāk izzuda, liecina, ka dažiem pacientiem atbildes reakcija varētu atjaunoties, ja paaugstina devu (skatīt 5.1. apakšpunktu). Pacientiem, kuriem devas pielāgošana neizraisa terapeitisku ieguvumu, rūpīgi atkārtoti jāapsver terapijas turpināšana.

Klīniskā pieredze par atkārtotu lietošanu Krona slimības gadījumā, ja slimības pazīmes un simptomi atkārtojas, ir ierobežota, un trūkst arī salīdzinošie dati par turpmākās ārstēšanas alternatīvo stratēģiju ieguvumu/risku.

#### Čūlainais kolīts

5 mg/kg ķm intravenozas infūzijas veidā, kam seko papildu 5 mg/kg ķm devu infūzijas 2 un 6 nedēļas pēc pirmās infūzijas, pēc tam – ik pēc 8 nedēļām.

Pieejamie dati liecina, ka klīnisko atbildes reakciju parasti panāk 14 ārstēšanas nedēļās, proti, ar trīs devām. Pacientiem, kuriem devas pielāgošana neizraisa terapeitisku ieguvumu šajā laika posmā, rūpīgi atkārtoti jāapsver terapijas turpināšana.

### Ankilozējošais spondilīts

5 mg/kg ķm intravenozas infūzijas veidā, kam seko papildu 5 mg/kg ķm devu infūzijas 2 un 6 nedēļas pēc pirmās infūzijas, pēc tam – ik pēc 6–8 nedēļām. Ja pacientam nav atbildes reakcijas pēc 6 nedēļām (t. i., pēc 2 devām), papildu terapija ar infliksimabu nav lietderīga.

### Psoriātiskais artrīts

5 mg/kg ķm intravenozas infūzijas veidā, kam seko papildu 5 mg/kg ķm devu infūzijas 2 un 6 nedēļas pēc pirmās infūzijas, pēc tam – ik pēc 8 nedēļām.

### Psoriāze

5 mg/kg ķm intravenozas infūzijas veidā, kam seko papildu 5 mg/kg ķm devu infūzijas 2 un 6 nedēļas pēc pirmās infūzijas, pēc tam – ik pēc 8 nedēļām. Ja pacientam nav atbildes reakcijas pēc 14 nedēļām (t. i., pēc 4 devām), papildu terapija ar infliksimabu nav lietderīga.

### Krona slimības un reimatoīdā artrīta atkārtota ārstēšana

Ja slimības pazīmes un simptomi atkārtojas, infliksimabu var ievadīt vēlreiz 16 nedēļu laikā pēc pēdējās infūzijas. Klīniskajos pētījumos vēlīnas paaugstinātas jutības reakcijas bija sastopamas retāk un tika novērotas pēc mazāk nekā 1 gada ilgiem infliksimaba lietošanas pārtraukumiem (skatīt 4.4. un 4.8. apakšpunktu). Drošums un efektivitāte, ievadot atkārtoti pēc vairāk nekā 16 nedēļu ilga infliksimaba lietošanas pārtraukuma, nav pierādīti. Tas attiecas uz pacientiem gan ar Krona slimību, gan uz pacientiem ar reimatoīdo artrītu.

### Čūlainā kolīta atkārtota ārstēšana

Atkārtotas lietošanas drošums un efektivitāte, kura atšķiras no lietošanas ik pēc 8 nedēļām, nav pierādīti (skatīt 4.4. un 4.8. apakšpunktu).

### Ankilozējošā spondilīta atkārtota ārstēšana

Atkārtotas lietošanas drošums un efektivitāte, kura atšķiras no lietošanas ik pēc 6 līdz 8 nedēļām, nav pierādīti (skatīt 4.4. un 4.8. apakšpunktu).

### Psoriātiskā artrīta atkārtota ārstēšana

Atkārtotas lietošanas drošums un efektivitāte, kura atšķiras no lietošanas ik pēc 8 nedēļām, nav pierādīti (skatīt 4.4. un 4.8. apakšpunktu).

### Psoriāzes atkārtota ārstēšana

Ierobežotā pieredze par psoriāzes atkārtotu ārstēšanu ar vienu infliksimaba devu pēc 20 nedēļām liecina par efektivitātes samazināšanos un lielāku vieglu vai vidēji smagu ar infūziju saistītu reakciju sastopamību, salīdzinot ar sākotnējo indukcijas shēmu (skatīt 5.1. apakšpunktu).

Ierobežotā pieredze par atkārtotu ārstēšanu pēc slimības uzliesmojuma ar atkārtotu indukcijas shēmu liecina par lielāku ar infūziju saistītu reakciju, tajā skaitā smagu, sastopamību, salīdzinot ar 8 nedēļu uzturošo terapiju (skatīt 4.8. apakšpunktu).

### Atkārtota ievadīšana visu indikāciju gadījumā

Ja tiek pārtraukta uzturošā terapija un ir nepieciešams atsākt ārstēšanu, atkārtotu indukcijas shēmu neiesaka izmantot (skatīt 4.8. apakšpunktu). Šādā situācijā infliksimaba lietošana jāatsāk ar vienu devu un pēc tam jāievada uzturošā deva, kā aprakstīts iepriekš.

### Īpašas pacientu grupas

#### Gados vecāki cilvēki

Specifiski infliksimaba pētījumi gados vecākiem pacientiem nav veikti. Klīniskajos pētījumos netika novērotas nekādas nozīmīgas no vecuma atkarīgas klīrensa vai izkliedes tilpuma atšķirības. Deva nav jāpielāgo (skatīt 5.2. apakšpunktu). Sīkāku informāciju par infliksimaba drošumu gados vecākiem pacientiem (skatīt 4.4. un 4.8. apakšpunktu).

### *Nieru un/vai aknu darbības traucējumi*

Infliksimabs šajās pacientu grupās nav pētīts. Ieteikumus par devām nevar sniegt (skatīt 5.2. apakšpunktu).

### *Pediātriskā populācija*

#### *Krona slimība (6–17 gadi)*

5 mg/kg ķm intravenozas infūzijas veidā, kam seko papildu 5 mg/kg ķm devu infūzijas 2 un 6 nedēļas pēc pirmās infūzijas, pēc tam – ik pēc 8 nedēļām. Pieejamie dati neatbalsta turpmāku infliksimaba lietošanu bērniem un pusaudžiem, kuriem nav atbildes reakcijas pirmo 10 ārstēšanas nedēļu laikā (skatīt 5.1. apakšpunktu).

Dažiem pacientiem, lai saglabātu klīnisko ieguvumu, var būt nepieciešams īsāks starplaiks starp devas lietošanas reizēm, bet citiem var būt pietiekams ilgāks starplaiks starp devas lietošanas reizēm. Pacientiem, kuriem starplaiks starp devas lietošanas reizēm ir īsāks par 8 nedēļām, var būt augstāks blakusparādību rašanās risks. Ilgstošas terapijas ar saīsinātu starplaiku starp devas lietošanas reizēm nepieciešamība rūpīgi jāizvērtē tiem pacientiem, kuriem nav pierādīts papildu terapeitisks ieguvums pēc starplaika starp devas lietošanas reizēm izmaiņām.

Infliksimaba drošums un efektivitāte nav pētīta bērniem ar Krona slimību, kas jaunāki par 6 gadiem. Pašlaik pieejamie farmakokinētiskie dati aprakstīti 5.2. apakšpunktā, taču ieteikumus par devām bērniem, kas jaunāki par 6 gadiem, nevar sniegt.

#### *Čūlainais kolīts (6–17 gadi)*

5 mg/kg ķm intravenozas infūzijas veidā, kam seko papildu 5 mg/kg ķm devu infūzijas 2 un 6 nedēļas pēc pirmās infūzijas, pēc tam – ik pēc 8 nedēļām. Pieejamie dati neatbalsta turpmāku ārstēšanu ar infliksimabu bērniem, kuriem nav atbildes reakcijas pirmo 8 terapijas nedēļu laikā (skatīt 5.1. apakšpunktu).

Infliksimaba drošums un efektivitāte nav pētīta bērniem ar čūlaino kolītu, kas jaunāki par 6 gadiem. Pašlaik pieejamie farmakokinētiskie dati aprakstīti 5.2. apakšpunktā, taču ieteikumus par devām bērniem, kas jaunāki par 6 gadiem, nevar sniegt.

### *Psoriāze*

Infliksimaba drošums un efektivitāte psoriāzes ārstēšanā, lietojot bērniem un pusaudžiem vecumā līdz 18 gadiem, nav pierādīta. Pašlaik pieejamie dati aprakstīti 5.2. apakšpunktā, taču ieteikumus par devām nevar sniegt.

### *Juvenīlais idiopātiskais artrīts, psoriātiskais artrīts un ankilozējošais spondilīts*

Infliksimaba drošums un efektivitāte juvenīla idiopātiskā artrīta, psoriātiskā artrīta un ankilozējošā spondilīta ārstēšanā, lietojot bērniem un pusaudžiem vecumā līdz 18 gadiem, nav pierādīta. Pašlaik pieejamie dati aprakstīti 5.2. apakšpunktā, taču ieteikumus par devām nevar sniegt.

### *Juvenīlais reimatoīdais artrīts*

Infliksimaba drošums un efektivitāte juvenīlā reimatoīdā artrīta ārstēšanā, lietojot bērniem un pusaudžiem vecumā līdz 18 gadiem, nav pierādīta. Pašlaik pieejamie dati aprakstīti 4.8. un 5.2. apakšpunktā, taču ieteikumus par devām nevar sniegt.

### Lietošanas veids

Infliksimabs jāievada intravenozi 2 stundu laikā. Visi pacienti, kuriem ievadīts infliksimabs, vismaz 1-2 stundas pēc infūzijas beigām jānovēro, vai nerodas akūtas, ar infūziju saistītas reakcijas. Jābūt pieejamam aprīkojumam neatliekamās medicīniskās palīdzības sniegšanai, piemēram, adrenalīnam, antihistamīna līdzekļiem, kortikosteroīdiem un elpvedu caurulītēm. Lai mazinātu ar infūziju saistītas reakcijas risku, īpaši tad, ja tās radušās jau agrāk, pacientiem var ievadīt premedikāciju, piemēram, antihistamīna līdzekli, hidrokortizonu un/vai paracetamolu, un infūziju var ievadīt lēnāk (skatīt 4.4. apakšpunktu).

### *Īsāks infūzijas laiks pieaugušo indikāciju gadījumā*

Rūpīgi izvēlētiem pieaugušiem pacientiem, kuri labi panesuši vismaz trīs pirmās 2 stundas ilgās infliksimaba infūzijas (indukcijas fāze) un kas saņem uzturošo terapiju, var apsvērt nākamo infūziju ievadīšanu laikā, kas nav mazāks par 1 stundu. Ja pēc ātrāk ievadītas infūzijas rodas ar infūziju saistīta reakcija un terapiju paredzēts turpināt, turpmākām infūzijām jāapsver ilgāks infūzijas ievadīšanas laiks. Infūzijas ātrāka ievadīšana, lietojot devu > 6 mg/kg ķm, nav pētīta (skatīt 4.8. apakšpunktu).

Ieteikumus par sagatavošanu un lietošanu skatīt 6.6. apakšpunktā.

### **4.3. Kontrindikācijas**

Paaugstināta jutība pret aktīvo vielu, citiem peļu proteīniem vai jebkuru no 6.1. apakšpunktā uzskaitītajām palīgvielām.

Pacienti ar tuberkulozi vai citām smagām infekcijām, piemēram, sepsi, abscesiem un oportūnistiskām infekcijām (skatīt 4.4. apakšpunktu).

Pacienti ar vidēji smagu vai smagu sirds mazspēju (3./4. klase pēc *NYHA*) (skatīt 4.4. un 4.8. apakšpunktu).

### **4.4. Īpaši brīdinājumi un piesardzība lietošanā**

#### Izsekojamība

Lai uzlabotu bioloģisko zāļu izsekojamību, ir skaidri jāreģistrē lietoto zāļu nosaukums un sērijas numurs.

#### Ar infūziju saistītas reakcijas (ISR) un paaugstināta jutība

Infliksimaba lietošana bijusi saistīta ar akūtām infūzijas izraisītām reakcijām, tajā skaitā arī ar anafilaktisko šoku un vēlnu paaugstinātas jutības reakciju (skatīt 4.8. apakšpunktu).

Akūtas ar infūziju saistītas reakcijas, tajā skaitā anafilaktiskas reakcijas, var rasties infūzijas laikā (dažās sekundēs) vai pāris stundu laikā pēc tam. Ja rodas akūtas ar infūziju saistītas reakcijas, infūzija nekavējoties jāpārtrauc. Jābūt pieejamam neatliekamās palīdzības aprīkojumam un zālēm šo reakciju novēršanai, piemēram, adrenalīnam, antihistamīna līdzekļiem, kortikosteroīdiem un elpvedu caurulītēm). Vieglu un pārejošu reakciju profilaksei pacientam iepriekš var ievadīt, piemēram, antihistamīna līdzekli, hidrokortizonu un/vai paracetamolu.

Pret infliksimabu var rasties antivielas, to veidošanās ir saistīta ar palielinātu ar infūziju saistītu reakciju biežumu. Neliels ar infūziju saistīto reakciju procents bija nopietnas alerģiskas reakcijas. Novērota arī sakarība starp antivielu rašanos pret infliksimabu un samazinātu atbildes reakcijas laiku. Vienlaicīga lietošana ar imūnmodulatoriem bija saistīta ar mazāku antivielu pret infliksimabu rašanās sastopamību, kā arī retāku ar infūziju saistītu reakciju rašanos. Vienlaicīgās imūnmodulatoru terapijas iedarbība bija lielāka epizodiski ārstētiem pacientiem, nekā tiem pacientiem, kas saņēma uzturošo terapiju. Pacientiem, kas pārtrauca imūnsupresantu lietošanu pirms infliksimaba terapijas uzsākšanas vai tās laikā, ir augstāks šo antivielu veidošanās risks. Antivielas pret infliksimabu ne vienmēr var noteikt seruma paraugā. Ja rodas nopietna reakcija, jāuzsāk simptomātiska ārstēšana un turpmāk infliksimaba infūzijas nedrīkst ievadīt (skatīt 4.8. apakšpunktu).

Klīniskajos pētījumos ziņots par aizkavētas paaugstinātas jutības reakcijām. Pieejamie dati liecina, ka vēlnas paaugstinātas jutības risks pieaug, palielinoties pārtraukumiem starp infliksimaba lietošanu. Pacientam ir jāiesaka nekavējoties meklēt medicīnisku palīdzību, ja viņiem rodas jebkādas vēlnas blakusparādības (skatīt 4.8. apakšpunktu). Ja pacienti pēc ilgāka laika saņem atkārtotu ārstēšanas kursu, viņi ir rūpīgi jāuzrauga, vai neparādās vēlnas paaugstinātas jutības pazīmes un simptomi.

## Infekcijas

Pacienti pirms un pēc terapijas ar infliksimabu, kā arī tās laikā rūpīgi jānovēro, vai nerodas infekcijas, ieskaitot tuberkulozi, vai citas smagas infekcijas, piemēram, sepse, abscesi un oportūnistiskas infekcijas. Tā kā infliksimaba eliminācija var ilgt līdz pat sešiem mēnešiem, pacienti jānovēro visu šo laiku. Ja pacientam attīstās smaga infekcija vai sepse, turpmāk infliksimabu vairs nedrīkst ievadīt.

Apsverot infliksimaba lietošanu pacientiem ar hronisku infekciju vai recidivējošām infekcijām anamnēzē, tajā skaitā pacientiem, kas vienlaicīgi lieto imūnsupresīvu terapiju, jāievēro piesardzība. Pacientiem jāiesaka atbilstoši izvairīties no iespējamiem infekcijas riska faktoriem.

Audzēja nekrozes faktors alfa ( $TNF_{\alpha}$  – *tumor necrosis factor alpha*) mediē iekaisuma procesu un modulē šūnu imūnās atbildes reakcijas. Eksperimentālie dati liecina, ka  $TNF_{\alpha}$  ļoti nepieciešams intracelulāras infekcijas likvidēšanai. Klīniskā pieredze liecina, ka dažiem ar infliksimabu ārstētiem pacientiem ir pavājināta organisma pretošanās spēja infekcijām.

Jāņem vērā, ka  $TNF_{\alpha}$  supresija var maskēt infekcijas simptomus, piemēram, drudzi. Lai mazinātu diagnostikas un ārstēšanas aizkavēšanos, ir svarīgi agrīni atklāt nopietnu infekciju atipiskās klīniskās pazīmes un retu vai neparastu infekciju raksturīgās klīniskās izpausmes.

Pacienti, kuri lieto TNF blokatorus, ir uzņēmīgāki pret nopietnām infekcijām.

Ar infliksimabu ārstētiem pacientiem tika novērota tuberkuloze, mikobaktēriju infekcija, bakteriālas infekcijas, tajā skaitā sepse un pneimonija, invazīvas sēnīšu, vīrusu un citas oportūnistiskas infekcijas. Dažas no šīm infekcijām ir bijušas letālas; visbiežāk aprakstītās oportūnistiskās infekcijas, kuru gadījumos mirstības rādītājs pārsniedz 5%, ir aspergiloze, kandidoze, listerioze un pneimocistoze. Pacientiem, kuriem infliksimaba lietošanas laikā attīstās jauna infekcija, ir rūpīgi jākontrolē, un tiem ir nepieciešama pilnīga diagnostiska izmeklēšana. Ja pacientam attīstās jauna nopietna infekcija vai sepse, infliksimaba lietošana ir jāpārtrauc un jāsāk piemērota antibakteriāla vai pretsēnīšu terapija, līdz tiek panākta infekcijas kontrole.

### *Tuberkuloze*

Ar infliksimabu ārstētiem pacientiem ziņots par aktīvas tuberkulozes gadījumiem. Jāatzīmē, ka lielākajā daļā gadījumu ziņots par ekstrapulmonālu tuberkulozi, kas izpaudusies kā lokāla vai diseminēta slimība.

Pirms terapijas ar infliksimabu uzsākšanas visi pacienti jāpārbauda, vai nav aktīva vai neaktīva (latenta) tuberkuloze. Pārbaudē jāietver detalizēta medicīniskā anamnēze ar personisko tuberkulozes anamnēzi vai iespējamu iepriekšēju kontaktu ar tuberkulozi, kā arī iepriekšējā un/vai vienlaicīgā imūnsupresīvā terapija. Visiem pacientiem jāveic atbilstošas skrīninga pārbaudes (piemēram, tuberkulīna ādas tests, krūškurvja rentgenogramma un/vai gamma-interferona tests) (jāņem vērā vietēji izstrādātie ieteikumi). Šo pārbaūžu veikšanu vēlams ierakstīt pacienta atgādinājuma kartē. Ārstiem jāatceras, ka var iegūt maldinoši negatīvu tuberkulīna testa rezultātu, īpaši smagi slimiem pacientiem vai pacientiem ar nomāktu imunitāti.

Ja diagnosticēta aktīva tuberkuloze, terapiju ar infliksimabu nedrīkst uzsākt (skatīt 4.3. apakšpunktu).

Ja ir aizdomas par latentu tuberkulozi, jākonsultējas ar ārstu, kuram ir pieredze tuberkulozes ārstēšanā. Visos turpmāk minētajos gadījumos rūpīgi jāapsver infliksimaba lietošanas ieguvuma/riska attiecība.

Ja ir diagnosticēta neaktīva (latenta) tuberkuloze, jāsāk tās ārstēšana ar prettuberkulozes līdzekļiem pirms infliksimaba lietošanas uzsākšanas un atbilstoši vietējiem ieteikumiem.

Pacientiem, kuriem ir vairāki vai nozīmīgi tuberkulozes riska faktori un kuriem latentas tuberkulozes tests ir negatīvs, jāapsver prettuberkulozes terapijas nepieciešamība pirms terapijas ar infliksimabu uzsākšanas.



Prettuberkulozes terapijas nepieciešamība jāapsver arī pirms terapijas ar infliksimabu uzsākšanas pacientiem ar latentu vai aktīvu tuberkulozi anamnēzē, kuriem nav pierādījumu par pilnvērtīga terapijas kursa saņemšanu.

Ziņots par dažiem aktīvās tuberkulozes gadījumiem pacientiem, kas ārstēti ar infliksimabu latentās tuberkulozes terapijas laikā vai pēc tās.

Visi pacienti jāinformē, ka terapijas ar infliksimabu laikā vai pēc tās, parādoties pazīmēm/simptomiem, kas liecina par tuberkulozi (piemēram, nepārejošs klepus, ķermeņa masas samazināšanās, nedaudz paaugstināta ķermeņa temperatūra), jāmeklē medicīniska palīdzība.

#### *Invazīvas sēnīšu infekcijas*

Ja infliksimaba lietotājiem rodas nopietna sistēmiska saslimšana, jāapsver invazīvas sēnīšu infekcijas, piemēram, aspergilozes, kandidozes, pneimocistozes, histoplazmozes, kokcidioidomikozes vai blastomikozes, diagnoze un, izmeklējot šādus pacientus, agrīnā stadijā jākonsultējas ar ārstu, kuram ir pieredze invazīvu sēnīšu infekciju diagnozes noteikšanā un terapijā.

Invazīva sēnīšu infekcija var izpausties ar diseminētu, nevis lokalizētu slimību, un dažiem pacientiem ar aktīvu infekciju var būt negatīvs antigēna un antivielu izmeklējums. Diagnostiskās izmeklēšanas laikā jāapsver piemērota empīriskā pretsēnīšu terapija, ņemot vērā gan smagas sēnīšu infekcijas, gan pretsēnīšu terapijas radīto risku.

Pacientiem, kas uzturējušies vai ceļojuši ģeogrāfiskajos apgabalos, kur invazīvas sēnīšu infekcijas, piemēram, histoplazmoze, kokcidioidomikoze vai blastomikoze, ir endēmiskas, pirms infliksimaba lietošanas uzsākšanas rūpīgi jāapsver terapijas ar infliksimabu sniegtie ieguvumi un radītie riski.

#### *Krona slimība ar fistulu veidošanos*

Pacientiem, kuriem ir Krona slimība ar fistulu veidošanos ar akūtām strutojošām fistulām, nedrīkst uzsākt terapiju ar infliksimabu, līdz nav novērsts iespējamās infekcijas avots, īpaši abscess (skatīt 4.3. apakšpunktu).

#### B hepatīta (HBV) reaktivācija

Pacientiem, kas ir hroniski B hepatīta vīrusa nēsātāji un saņem TNF-antagonistu, tajā skaitā infliksimabu, novērota B hepatīta reaktivācija. Daži gadījumi beidzās letāli.

Pirms ārstēšanas ar infliksimabu pacienti jāpārbauda attiecībā uz B hepatīta infekciju. Pacientiem, kuriem bijuši pozitīvi B hepatīta infekcijas testa rezultāti, ieteicams konsultēties ar B hepatīta ārstēšanā pieredzējušu ārstu. Rūpīgi jānovēro, vai HBV nēsātājiem, kuriem nepieciešama ārstēšana ar infliksimabu, nerodas aktīvas HBV infekcijas pazīmes un simptomi terapijas laikā un vairākus mēnešus pēc terapijas pārtraukšanas. Atbilstoši dati par tādu pacientu ārstēšanu, kas ir HBV nēsātāji un saņem pretvīrusu terapiju vienlaicīgi ar TNF-antagonistu terapiju HBV reaktivācijas novēršanai, nav pieejami. Pacientiem, kuriem attīstās HBV infekcijas reaktivācija, infliksimaba lietošana jāpārtrauc un jāsaņem efektīva pretvīrusu terapija ar atbilstošu uzturošo terapiju.

#### Aknu un/vai žults izvades sistēmas traucējumi

Infliksimaba pēcreģistrācijas periodā tika novērota dzelte un neinfekciozs hepatīts, dažos gadījumos ar autoimūna hepatīta pazīmēm. Atsevišķos gadījumos tika novērota aknu mazspēja, kā rezultātā bija nepieciešama aknu transplantācija vai iestājās nāve. Pacientiem ar aknu darbības traucējumu simptomiem vai pazīmēm jāizvērtē aknu bojājuma esamība. Ja parādās dzelte un/vai ALAT paaugstinās  $\geq 5$  reizes virs normas augšējās robežas, infliksimaba lietošana ir jāpārtrauc un jāuzsāk rūpīga šīs novirzes izmeklēšana.

#### TNF-alfa inhibitora un anakinras vienlaicīga ievadīšana

Klīniskajos pētījumos, lietojot vienlaicīgi anakinru un citu TNF $\alpha$  bloķējošo līdzekli – etanerceptu, novēroja nopietnas infekcijas un neitropēniju bez papildu klīniska ieguvuma salīdzinājumā ar etanercepta monoterapiju. Ņemot vērā etanercepta un anakinras kombinētajā terapijā novēroto

nevēlamo reakciju raksturu, līdzīgu toksicitāti var izraisīt arī anakinras un citu TNF $\alpha$  bloķējošo līdzekļu kombinētā lietošana. Tāpēc infliksimaba un anakinras kombinēta lietošana nav ieteicama.

#### Vienlaicīga TNF-alfa inhibitora un abatacepta lietošana

Klīniskajos pētījumos vienlaicīga TNF antagonistu un abatacepta lietošana bijusi saistīta ar paaugstinātu infekciju, tajā skaitā smagu infekciju, risku salīdzinājumā ar TNF antagonistu monoterapiju, nepalielinoties klīniskajam ieguvumam. Infliksimaba un abatacepta kombinācija nav ieteicama.

#### Lietošana kopā ar citiem bioloģiskiem līdzekļiem

Informācija par infliksimaba lietošanu kopā ar citiem bioloģiskiem līdzekļiem, kurus lieto tādu pašu stāvokļu ārstēšanai kā infliksimabu, nav pietiekama. Infliksimaba lietošana kopā ar šādiem bioloģiskiem līdzekļiem nav ieteicama, jo pastāv paaugstināts infekcijas risks un iespējamās citas farmakoloģiskās mijiedarbības.

#### Bioloģisko DMARD maiņa

Nomainot terapiju no viena bioloģiskā līdzekļa uz citu, jāievēro piesardzība un jāturpina pacientu novērošana, jo bioloģiskās aktivitātes pārklāšanās dēļ var vēl vairāk paaugstināties nevēlamo reakciju, tajā skaitā infekcijas, risks.

#### Vakcinēšana

Ja iespējams, pacientiem ieteicams pirms ārstēšanas ar infliksimabu sākšanas būt saņēmušiem visas nepieciešamās vakcīnas saskaņā ar spēkā esošām vakcinācijas vadlīnijām. Pacienti, kuri tiek ārstēti ar infliksimabu, vienlaikus var saņemt vakcīnas, izņemot dzīvās (skatīt 4.5. un 4.6. apakšpunktu).

Pētījumā ASPIRE 90 pieaugušu pacientu apakšgrupā, kuriem bija reimatoīdais artrīts, līdzīgai katras terapijas grupas pacientu daļai (metotreksāts kombinācijā ar placebo [n = 17], 3 mg/kg [n = 27] vai 6 mg/kg [n = 46] infliksimaba polivalenta pneimokoku vakcīna efektīvi divreiz paaugstināja antivielu tītru, un tas nozīmē, ka infliksimabs netraucē no T šūnām neatkarīgo humorālo imūnreakciju, tomēr publicētajā literatūrā pieejamā informācija par ārstēšanu dažādu indikāciju, piemēram, reimatoīdā artrīta, psoriāzes vai Krona slimības gadījumā, liek uzskatīt, ka nedzīvās vakcīnas, kas saņemtas TNF antivielu, arī infliksimaba, lietošanas laikā, var izraisīt vājāku imūnreakciju nekā pacientiem, kuri nesaņem TNF antivielas.

#### Dzīvas vakcīnas/terapeitiskie infekciju izraisītāji

Pacientiem, kuri saņem pret-TNF terapiju, pieejami ierobežoti dati par atbildes reakciju uz vakcināciju ar dzīvām vakcīnām vai par sekundāru infekcijas pārvešanu ar dzīvām vakcīnām. Dzīvo vakcīnu lietošana var izraisīt klīniskas infekcijas, tajā skaitā diseminētas infekcijas. Vienlaicīga dzīvo vakcīnu lietošana ar infliksimabu nav ieteicama.

#### Iedarbība uz zīdaiņiem *in utero*

Ziņots, ka zīdaiņiem, kas *in utero* bijuši pakļauti infliksimaba iedarbībai, bijuši letāli gadījumi diseminētas *Bacillus Calmette-Guérin* (BCG) infekcijas dēļ pēc BCG vakcinācijas pēc dzimšanas. Ieteicams divpadsmit mēnešus pēc dzimšanas nogaidīt ar dzīvo vakcīnu ievadīšanu zīdaiņiem, kas *in utero* bijuši pakļauti infliksimaba ietekmei. Ja zīdaiņim infliksimaba līmenis serumā nav nosakāms vai infliksimabs lietots tikai grūtniecības pirmajā trimestrī, dzīvas vakcīnas ievadīšanu var apsvērt pēc iespējas agrāk, ja ir skaidri paredzams klīniskais ieguvums konkrētajam zīdaiņim (skatīt 4.6. apakšpunktu).

## Iedarbība uz ar krūti barotiem zīdaiņiem

Dzīvu vakcīnu ievadīšana ar krūti barotiem zīdaiņiem laikā, kad māte lieto infliksimabu, netiek ieteikta, izņemot gadījumus, ja infliksimaba līmenis zīdaiņa serumā nav nosakāms (skatīt 4.6. apakšpunktu).

## Terapeitiski infekciju izraisītāji

Cita veida terapeitisko infekcijas izraisītāju, piemēram, dzīvu, novājinātu baktēriju (piemēram, BCG instilācija urīnpūslī vēža terapijai), lietošana var izraisīt klīniskas infekcijas, ieskaitot diseminētas infekcijas. Ieteicams nelietot terapeitiskos infekcijas ierosinātājus vienlaicīgi ar infliksimabu.

## Autoimūni procesi

Anti-TNF terapijas radītais relatīvais TNF $\alpha$  deficīts var ierosināt autoimūnu procesu. Ja pacientam pēc terapijas ar infliksimabu rodas par vilkēdei līdzīgu sindromu liecinoši simptomi un pozitīvi pārbaužu rezultāti uz antivielām pret dubultspirāles DNS, turpmāku ārstēšanu ar infliksimabu nedrīkst veikt (skatīt 4.8. apakšpunktu).

## Neiroloģiski traucējumi

TNF-bloķējošu līdzekļu, tajā skaitā infliksimaba, lietošana ir saistīta ar centrālās nervu sistēmas demielinizējošu traucējumu, tajā skaitā multiplās sklerozes, un perifēru demielinizējošu traucējumu, tajā skaitā Gijēna–Barē sindroma, klīnisko simptomu un/vai rentgenoloģiskās atrades pirmreizēju rašanos vai to pastiprināšanos. Pacientiem ar agrāk esošiem vai pašreizējiem demielinizējošiem traucējumiem rūpīgi jāizvērtē anti-TNF terapijas ieguvumi un riski pirms terapijas ar infliksimabu uzsākšanas. Ja rodas šādi traucējumi, jāapsver infliksimaba lietošanas pārtraukšana.

## Ļaundabīgi audzēji un limfoproliferatīvi traucējumi

TNF bloķējošo līdzekļu klīnisko pētījumu kontrolētajās daļās pacientiem, kas saņēma TNF bloķējošos līdzekļus, novēroja vairāk ļaundabīgu audzēju, tajā skaitā limfomas, gadījumus, salīdzinot ar kontroles grupas pacientiem. Infliksimaba klīnisko pētījumu laikā, ietverot visas apstiprinātās indikācijas, ar infliksimabu ārstētajiem pacientiem limfomas sastopamība bija lielāka nekā vispārējā populācijā kopumā, bet limfomas rašanās bija reta. Pēcregistrācijas periodā ar TNF antagonistu ārstētajiem pacientiem ir ziņots par leikozes gadījumiem. Reimatoīdā artrīta pacientiem ar ilgstošu, ļoti aktīvu iekaisīgu slimību ir paaugstināts limfomas un leikozes pamatrisks, kas apgrūtina riska noteikšanu.

Pētnieciskā klīniskā pētījumā, kurā vērtēja infliksimaba lietošanu pacientiem ar vidēji smagu vai smagu hronisku obstruktīvu plaušu slimību (HOPS), ar infliksimabu ārstētiem pacientiem biežāk ziņots par ļaundabīgiem audzējiem, salīdzinot ar kontroles grupas pacientiem. Visiem pacientiem anamnēzē bija izteikta smēķēšana. Apsverot ārstēšanu pacientiem ar paaugstinātu ļaundabīga audzēja risku intensīvas smēķēšanas dēļ, ir jāievēro piesardzība.

Pamatojoties uz pašreizējām zināšanām, nevar izslēgt limfomas vai citu ļaundabīgu audzēju attīstības risku pacientiem, kas ārstēti ar TNF bloķējošiem līdzekļiem (skatīt 4.8. apakšpunktu). Apsverot TNF bloķējošās terapijas nozīmēšanu pacientiem ar ļaundabīgu audzēju anamnēzē vai terapijas turpināšanu pacientiem, kuriem radies ļaundabīgs audzējs, ir jāievēro piesardzība.

Piesardzība jāievēro arī pacientiem ar psoriāzi un plašu imūnsupresīvu terapiju vai ilgstošu PUVA terapiju anamnēzē.

Bērniem, pusaudžiem un gados jauniem pieaugušajiem (līdz 22 gadu vecumam), kuri ārstēti ar TNF blokatoriem, (terapija sāka  $\leq$  18 gadu vecumā), tajā skaitā infliksimabu, pēcregistrācijas periodā ziņots par ļaundabīgiem audzējiem, kas dažos gadījumos bija letāli. Aptuveni pusē gadījumu tās bija limfomas. Pārējos gadījumos tie bija dažādi ļaundabīgi audzēji, tajā skaitā reti ļaundabīgi audzēji, kas parasti saistīti ar imūnās sistēmas nomākumu. Ar TNF blokatoriem ārstētiem pacientiem nevar izslēgt ļaundabīgu audzēju attīstības risku.

Pēcreģistrācijas periodā pacientiem, kuri ārstēti ar TNF blokatoriem, tajā skaitā infliksimabu, ziņots par hepatosplēnisku T šūnu limfomu (HSTŠL). Šim reti sastopamajam T šūnu limfomas veidam ir raksturīga ļoti agresīva slimības gaita, kas parasti ir letāla. Gandrīz visi šie pacienti vienlaicīgi ar TNF blokatoriem vai tieši pirms to lietošanas bija saņēmuši terapiju ar azatioprīnu vai 6-merkaptopurīnu. Lielākā daļa ar infliksimaba lietošanu saistīto gadījumu radās pacientiem ar Krona slimību vai čūlaino kolītu, un par tiem visbiežāk ziņots pusaugu zēniem vai gados jauniem pieaugušiem vīriešiem. Rūpīgi jāapsver iespējamais ar AZA vai 6-MP un infliksimaba kombinācijas lietošanu saistītais risks. Pacientiem, kuri ārstēti ar infliksimabu, nevar izslēgt hepatosplēniskas T šūnu limfomas attīstības risku (skatīt 4.8. apakšpunktu).

Pacientiem, kuriem ārstēšanā lietoja TNF blokatorus, ieskaitot infliksimabu, ziņots par melanomas un Merkela šūnu karcinomas gadījumiem (skatīt 4.8. apakšpunktu). Ieteicama periodiska ādas pārbaude, īpaši pacientiem ar ādas vēža riska faktoriem.

Retrospektīvā populācijas kohortas pētījumā, izmantojot Zviedrijas Nacionālā veselības reģistra datus, atklāta palielināta dzemdes kakla vēža sastopamība sievietēm ar reimatoīdo artrītu, kas ārstētas ar infliksimabu, salīdzinot ar pacientēm, kas nav ārstētas ar bioloģiskām zālēm, vai vispārējo populāciju, tajā skaitā par 60 gadiem vecākus cilvēkus. Sievietēm, kas ārstētas ar infliksimabu, arī tām, kas vecākas par 60 gadiem, jāturpina periodisks skrīnings.

Visiem pacientiem ar čūlaino kolītu, kuriem ir paaugstināts displāzijas vai resnās zarnas vēža risks (piemēram, pacientiem ar ilgstošu čūlaino kolītu vai primāru sklerozējošu holangītu) vai kuriem anamnēzē ir displāzija vai resnās zarnas vēzis, pirms ārstēšanas un visā slimības laikā regulāri jāveic displāzijas skrīnings. Izmeklēšanā jāietver kolonoskopija un biopsijas saskaņā ar vietējiem ieteikumiem. Pašreiz pieejamie dati nepierāda, ka ārstēšana ar infliksimabu ietekmē displāzijas vai resnās zarnas vēža rašanās risku.

Tā kā nav apstiprināts iespējamais paaugstinātais vēža rašanās risks pacientiem ar nesen diagnosticētu displāziju, kas tiek ārstēti ar infliksimabu, klīnicistam būtu rūpīgi jāizvērtē risks un ieguvumi terapijas turpināšanai katram pacientam.

### Sirds mazspēja

Infliksimabs jālieto piesardzīgi pacientiem ar vieglu sirds mazspēju (1./2. klase pēc *NYHA*). Pacienti rūpīgi jānovēro, un infliksimabu nedrīkst turpināt ievadīt pacientiem, kuriem rodas jauni simptomi vai pastiprinās jau esošie sirds mazspējas simptomi (skatīt 4.3. un 4.8. apakšpunktu).

### Hematoloģiskās reakcijas

Saņemti ziņojumi par pancitopēniju, leukopēniju, neitropēniju un trombocitopēniju pacientiem, kuri saņem TNF blokatorus, tajā skaitā infliksimabu. Visiem pacientiem jāiesaka nekavējoties meklēt medicīnisku palīdzību, ja viņiem rodas pazīmes un simptomi, kas liecina par asins diskrāzijām (piemēram, pastāvīgs drudzis, zilumu veidošanās, asiņošana, bālums). Terapijas ar infliksimabu pārtraukšana jāapsver pacientiem, kuriem ir apstiprinātas nozīmīgas hematoloģiskas patoloģijas.

### Citi

Pieredze par infliksimaba lietošanas drošumu pacientiem, kuriem veiktas ķirurģiskas procedūras, tajā skaitā artroplastika, ir ierobežota. Plānojot ķirurģisku manipulāciju, jāņem vērā lielais infliksimaba eliminācijas pusperiods. Pacients, kuram infliksimaba lietošanas laikā nepieciešama ķirurģiska iejaukšanās, rūpīgi jānovēro, vai nerodas infekcijas, un atbilstoši jārikojas.

Neveiksmīga Krona slimības ārstēšana var norādīt uz fiksētu fibrozu striktūru klātbūtni, kam būtu nepieciešama ķirurģiska ārstēšana. Nav pierādījumu, kas liecinātu, ka infliximabs pasliktina vai izraisa fibrozis striktūras.

## Īpašas pacientu grupas

### *Gados vecāki cilvēki*

Nopietnu infekciju sastopamība ar infliksimabu ārstētiem 65 gadus veciem un vecākiem pacientiem bija lielāka nekā par 65 gadiem jaunākiem pacientiem. Dažos gadījumos bija letāls iznākums. Ārstējot gados vecākus pacientus, īpaša uzmanība jāpievērš infekcijas riskam (skatīt 4.8. apakšpunktu).

### *Pediātriskā populācija*

#### Infekcijas

Klīniskos pētījumos pediātriskiem pacientiem ziņots par proporcionāli biežāku infekcijas rašanos nekā pieaugušajiem (skatīt 4.8. apakšpunktu).

#### Vakcinēšana

Visiem pediātriskiem pacientiem pirms infliksimaba lietošanas uzsākšanas, ja iespējams, ieteicams veikt visas vakcinācijas atbilstoši pašlaik spēkā esošajam vakcinācijas kalendāram. Pediātriskie pacienti, kuri tiek ārstēti ar infliksimabu, vienlaikus var saņemt vakcīnas, izņemot dzīvās (skatīt 4.5. un 4.6. apakšpunktu).

#### Ļaundabīgi audzēji un limfoproliferatīvas slimības

Bērniem, pusaudžiem un gados jauniem pieaugušajiem (līdz 22 gadu vecumam), kuri ārstēti ar TNF blokatoriem (terapija sāka  $\leq$  18 gadu vecumā), tajā skaitā infliksimabu, pēcreģistrācijas periodā ziņots par ļaundabīgiem audzējiem, kas dažos gadījumos bija letāli. Aptuveni pusē gadījumu tās bija limfomas. Pārējos gadījumos tie bija dažādi ļaundabīgi audzēji, tajā skaitā reti ļaundabīgi audzēji, kas parasti saistīti ar imūnās sistēmas nomākumu. Bērniem un pusaudžiem, kuri ārstēti ar TNF blokatoriem nevar izslēgt ļaundabīgu audzēju attīstības risku.

Pēcreģistrācijas periodā pacientiem, kuri ārstēti ar TNF blokatoriem, tajā skaitā infliksimabu, ziņots par hepatosplēnisku T šūnu limfomu. Šim reti sastopamajam T šūnu limfomas veidam ir raksturīga ļoti agresīva slimības gaita, kas parasti ir letāla. Gandrīz visi šie pacienti vienlaicīgi ar TNF blokatoriem vai tieši pirms to lietošanas bija saņēmuši terapiju ar azatiopriņu vai 6-merkaptopurīnu. Lielākā daļa ar infliksimaba lietošanu saistīto gadījumu radās pacientiem ar Krona slimību vai čūlaino kolītu, un par tiem visbiežāk ziņots pusaugu zēniem vai gados jauniem pieaugušiem vīriešiem. Rūpīgi jāapsver iespējama ar AZA vai 6-MP un infliksimaba kombinācijas lietošanu saistītais risks. Pacientiem, kuri ārstēti ar infliksimabu, nevar izslēgt hepatosplēniskas T šūnu limfomas attīstības risku (skatīt 4.8. apakšpunktu).

#### Nātrija saturs

Šīs zāles satur mazāk par 1 mmol nātrija (23 mg) katrā devā, – būtībā tās ir „nātriju nesaturošas”. Tomēr Flixabi tiek atšķaidīts ar 9 mg/ml nātrija hlorīda (0,9%) šķīdumā infūziju pagatavošanai. Tas jāņem vērā pacientiem, kuriem jāievēro diēta ar kontrolētu nātrija daudzumu (skatīt 6.6. apakšpunktu).

## **4.5. Mijiedarbība ar citām zālēm un citi mijiedarbības veidi**

Mijiedarbības pētījumi nav veikti.

Reimatoīdā artrīta, psoriātiskā artrīta un Krona slimības pacientiem novērots, ka vienlaicīga metotreksāta un citu imūnomodulatoru lietošana samazina antivielu veidošanos pret infliksimabu un paaugstina infliksimaba koncentrāciju plazmā. Tomēr šie rezultāti ir apšaubāmi nepilnīgo infliksimaba un infliksimaba antivielu serumā noteikšanas metožu dēļ.

Kortikosteroīdiem nav klīniski nozīmīgas ietekmes uz infliksimaba farmakokinētiku.

Infliksimaba lietošana kopā ar citiem bioloģiskiem līdzekļiem, kurus lieto tādu pašu stāvokļu ārstēšanai kā infliksimabu, ieskaitot anakinru un abataceptu, nav ieteicama (skatīt 4.4. apakšpunktu).

Dzīvu vakcīnu nozīmēšana vienlaicīgi ar infliksimabu nav ieteicama. Ieteicams arī vismaz 12 mēnešus pēc dzimšanas neievadīt dzīvas vakcīnas zīdaiņiem, kas *in utero* bijuši pakļauti infliksimaba iedarbībai. Ja zīdāinim infliksimaba līmenis serumā nav nosakāms vai infliksimabs lietots tikai grūtniecības pirmajā trimestrī, dzīvas vakcīnas ievadīšanu var apsvērt pēc iespējas agrāk, ja ir skaidri paredzams klīniskais ieguvums konkrētajam zīdāinim (skatīt 4.4. apakšpunktu).

Dzīvu vakcīnu ievadīšana ar krūti barotiem zīdaiņiem laikā, kad māte lieto infliksimabu, netiek ieteikta, izņemot gadījumus, ja infliksimaba līmenis zīdaiņa serumā nav nosakāms (skatīt 4.4. un 4.6. apakšpunktu).

Terapeitiskos infekcijas ierosinātājus nav ieteicams lietot vienlaicīgi ar infliksimabu (skatīt 4.4. apakšpunktu).

#### **4.6. Fertilitāte, grūtniecība un barošana ar krūti**

##### Sievietes reproduktīvā vecumā

Sievietēm reproduktīvā vecumā jāapsver efektīvas kontracepcijas metodes lietošana, lai novērstu grūtniecību, un jāturpina tās lietošana vēl vismaz 6 mēnešus pēc pēdējās infliksimaba lietošanas reizes.

##### Grūtniecība

Dati par vidēji lielu skaitu prospektīvi novērotu grūtniecību, kuru laikā lietots infliksimabs un kuru rezultāts bija dzīvu bērnu dzimšana ar zināmu iznākumu, tai skaitā apmēram 1100 grūtniecību, kur infliksimabs lietots pirmā trimestra laikā, neuzrāda anomāliju rādītāja palielināšanos jaundzimušajiem.

Ziemeļeiropā veiktā novērojuma pētījumā sievietēm, kuras grūtniecības laikā lietoja infliksimabu (ar imūnmodulatoriem/kortikosteroīdiem vai bez tiem, 270 grūtniecības), novēroja paaugstinātu (OR, 95% TI; p vērtība) ķeizargrieziena (1,50; 1,14-1,96; p = 0,0032), priekšlaicīgu dzemdību (1,48; 1,05-2,09; p = 0,024), grūtniecības laikam neatbilstoši maza augļa (2,79; 1,54-5,04; p = 0,0007) un maza dzimšanas svara (2,03; 1,41-2,94; p = 0,0002) risku, salīdzinot ar sievietēm, kuras lietoja tikai imūnmodulatorus un/vai kortikosteroīdus (6460 grūtniecības). Iespējamā infliksimaba iedarbības un/vai pamatslimības smaguma loma šādu iznākumu gadījumā vēl nav noskaidrota.

Tā kā infliksimabs inhibē TNF $\alpha$ , tā lietošana grūtniecības laikā varētu ietekmēt jaundzimušā normālo imūnās sistēmas atbildes reakciju. Augļa attīstības toksicitātes pētījumā, kas veikts ar pelēm, izmantojot analogas antivielas, kas selektīvi inhibē peles TNF $\alpha$  funkcionālo aktivitāti, netika iegūti pierādījumi par toksicitāti mātiņai, embriotoksicitāti vai teratogenitāti (skatīt 5.3. apakšpunktu).

Pieejamā klīniskā pieredze ir ierobežota. Infliksimabu grūtniecības laikā drīkst lietot tikai tad, ja tas ir noteikti nepieciešams.

Infliksimabs šķērso placentu, un zīdaiņiem tas atklāts zīdaiņu serumā līdz 12 mēnešus pēc dzimšanas. Pēc pakļaušanas infliksimaba ietekmei *in utero* zīdaiņiem var būt paaugstināts infekcijas risks, tajā skaitā nopietnas diseminētas infekcijas, kas var kļūt letāla, rašanās risks. Dzīvu vakcīnu (piemēram, BCG) lietošana zīdaiņiem, kas *in utero* bijuši pakļauti infliksimaba iedarbībai, nav ieteicama vismaz 12 mēnešus pēc dzimšanas (skatīt 4.4. un 4.5. apakšpunktu). Ja zīdāinim infliksimaba līmenis serumā nav nosakāms vai infliksimabs lietots tikai grūtniecības pirmajā trimestrī, dzīvas vakcīnas ievadīšanu var apsvērt pēc iespējas agrāk, ja ir skaidri paredzams klīniskais ieguvums konkrētajam zīdāinim. Ziņots arī par agranulocitozes gadījumiem (skatīt 4.8. apakšpunktu).

##### Barošana ar krūti

Ierobežoti dati no publikācijām liecina, ka atklātais infliksimaba līmenis cilvēka pienā ir zems un ir koncentrācijās līdz 5% no līmeņa mātes serumā. Infliksimabs ir noteikts arī zīdaiņa serumā pēc uzņemšanas ar krūti pienu. Lai gan ir sagaidāms, ka sistēmiskā iedarbība ar krūti barotiem zīdaiņiem būs vāja, jo infliksimabs lielā mērā sadalās gremošanas traktā, dzīvu vakcīnu ievadīšana ar krūti

barotam zīdainim, kamēr viņa māte saņem infliksimabu, nav ieteicama, izņemot gadījumus, ja infliksimaba līmenis zīdaiņa serumā nav nosakāms. Var apsvērt infliksimaba lietošanu barošanas ar krūti laikā.

### Fertilitāte

Preklīniskie dati nav pietiekami, lai izdarītu secinājumus par infliksimaba ietekmi uz auglību un vispārējo reproduktīvo funkciju (skatīt 5.3. apakšpunktu).

### **4.7. Ietekme uz spēju vadīt transportlīdzekļus un apkalpot mehānismus**

Flixabi maz ietekmē spēju vadīt transportlīdzekļus un apkalpot mehānismus, piemēram, reibonis, vertigo (skatīt 4.8. apakšpunktu).

### **4.8. Nevēlamās blakusparādības**

#### Drošuma profila kopsavilkums

Klīniskajos pētījumos biežāk ziņotā nevēlamā zāļu blakusparādība (ZBP) bija augšējo elpceļu infekcija, kas radās 25,3% pacientu infliksimaba grupā, salīdzinot ar 16,5% pacientu kontroles grupā. Nopietnākās ar TNF blokatoru lietošanu saistītās ZBP, par kurām ziņots infliksimaba lietotājiem, ir HBV reaktivizācija, SSM (sastrēguma sirds mazspēja), nopietnas infekcijas (tajā skaitā sepse, oportūniska infekcija un tuberkuloze), seruma slimība (vēlīnas paaugstinātas jutības reakcijas), hematoloģiskas reakcijas, sistēmiska sarkanā vilkēde/vilkēdei līdzīgs sindroms, demielinizējošas slimības, hepatobiliāras komplikācijas, limfoma, HSTŠL, leikoze, Merkela šūnu karcinoma, melanoma, ļaundabīgi audzēji bērniem, sarkoidoze/sarkoidozei līdzīga reakcija, zarnas vai perianāls abscess (Krona slimības gadījumā) un nopietnas ar infūziju saistītas reakcijas (skatīt 4.4. apakšpunktu).

#### Nevēlamo blakusparādību saraksts tabulas veidā

1. tabulā norādītas ZBP, pamatojoties uz klīnisko pētījumu pieredzi, kā arī blakusparādības, dažas ar letālu iznākumu, kas novērotas pēcreģistrācijas periodā. Katrā orgānu sistēmu klasē blakusparādības ir norādītas atbilstoši sastopamības biežumam, izmantojot šādas kategorijas: ļoti bieži ( $\geq 1/10$ ); bieži ( $\geq 1/100$  līdz  $< 1/10$ ); retāk ( $\geq 1/1000$  līdz  $< 1/100$ ); reti ( $\geq 1/10\ 000$  līdz  $< 1/1000$ ); ļoti reti ( $< 1/10\ 000$ ), nav zināmi (nevar noteikt pēc pieejamiem datiem). Katrā sastopamības biežuma grupā nevēlamās blakusparādības sakārtotas to nopietnības samazinājuma secībā.

### **1. tabula**

#### **Nevēlamās blakusparādības klīniskajos pētījumos un pēcreģistrācijas periodā**

Infekcijas un infestācijas	
Ļoti bieži:	vīrusu infekcija (piemēram, gripa, herpes vīrusa infekcija).
Bieži:	bakteriālas infekcijas (piemēram, sepse, celulīts, abscess).
Retāk:	tuberkuloze, sēnīšu infekcijas (piemēram, kandidoze, onihomikoze).
Reti:	meningīts, oportūnistiskas infekcijas (piemēram, invazīva sēnīšu infekcija [pneimocistoze, histoplazmoze, aspergiloze, kokcidioidomikoze, kriptokokoze, blastomikoze], bakteriālas infekcijas [atipiska mikobaktēriju infekcija, listerioze, salmoneloze] un vīrusu infekcijas [ar citomegalovīrusu]), parazitāru infekcijas, B hepatīta reaktivizācija.
Nav zināmi:	vakcīnas izraisīta infekcija (pēc infliksimaba ietekmes <i>in utero</i> )*
Labdabīgi, ļaundabīgi un neprecizēti audzēji (ieskaitot cistas un polipus)	
Reti:	limfoma, nehodžkina limfoma, Hodžkina slimība, leikoze, melanoma, dzemdes kakla vēzis.
Nav zināmi:	hepatosplēniska T šūnu limfoma (galvenokārt pusaudžiem un jauniem pieaugušiem vīriešiem ar Krona slimību vai čūlaino

	kolītu), Merkela šūnu karcinoma, Kaposi sarkoma.
Asins un limfātiskās sistēmas traucējumi	
Bieži:	neitropēnija, leikopēnija, anēmija, limfadenopātija.
Retāk:	trombocitopēnija, limfopēnija, limfocitoze.
Reti:	agranulocitoze (tajā skaitā zīdaiņiem, kas <i>in utero</i> bijuši pakļauti infliksimaba iedarbībai), trombotiska trombocitopēniskā purpura, pancitopēnija, hemolītiskā anēmija, idiopātiska trombocitopēniskā purpura.
Imūnās sistēmas traucējumi	
Bieži:	alerģisks elpošanas sistēmas simptoms.
Retāk:	anafilaktiska reakcija, vilkēdei līdzīgs sindroms, seruma slimība vai seruma slimībai līdzīga reakcija.
Reti:	anafilaktiskais šoks, vaskulīts, sarkoidozei līdzīga reakcija.
Vielmaiņas un uztures traucējumi	
Retāk:	dislipidēmija.
Psihiskie traucējumi	
Bieži:	depresija, bezmiegs.
Retāk:	amnēzija, uzbudinājums, apjukums, miegainība, nervozitāte.
Reti:	apātija.
Nervu sistēmas traucējumi	
Ļoti bieži:	galvassāpes.
Bieži:	vertigo, reibonis, hipoestēzija, parestēzija.
Retāk:	krampji, neiropātija.
Reti:	transversāls mielīts, centrālās nervu sistēmas demielinizējošas slimības (multiplajai sklerozei līdzīga slimība un redzes nerva iekaisums), perifēras demielinizējošas slimības (piemēram, Gijēna-Barē sindroms, hroniska iekaisīga demielinizējoša polineuropātija un multifokāla motorā neiropātija).
Nav zināmi:	cerebrovaskulārie traucējumi, kas cieši laika ziņā saistīti ar infūziju.
Acu bojājumi	
Bieži:	konjunktivīts.
Retāk:	keratīts, periorbitāla tūska, miežagrauds.
Reti:	endoftalmīts.
Nav zināmi:	pārejošs aklums infūzijas laikā vai 2 stundu laikā pēc tās.
Sirds funkcijas traucējumi	
Bieži:	tahikardija, sirdsklauves.
Retāk:	sirds mazspēja (pirmreizēja vai esošas pastiprināšanās), aritmija, sinkope, bradikardija.
Reti:	cianoze, izsvīdums perikardā.
Nav zināmi:	miokarda išēmija/miokarda infarkts.
Asinsvadu sistēmas traucējumi	
Bieži:	hipotensija, hipertensija, ekhimoze, karstuma viļņi, pietvīkums.
Retāk:	perifēra išēmija, tromboflebīts, hematoma.
Reti:	asinsrites mazspēja, petēhijas, asinsvadu spazmas.
Elpošanas sistēmas traucējumi, krūšu kurvja un vidēnes slimības	
Ļoti bieži:	augšējo elpceļu infekcija, sinusīts.
Bieži:	dziļo elpceļu infekcija (piemēram, bronhīts, pneimonija), aizdusa, epistakse.
Retāk:	plaušu tūska, bronhu spazmas, pleirīts, izsvīdums pleirā.
Reti:	intersticiāla plaušu slimība (tajā skaitā strauji progresējoša slimība, plaušu fibroze un pneimonīts).
Kuņģa-zarnu trakta traucējumi	
Ļoti bieži:	sāpes vēderā, slikta dūša.
Bieži:	asiņošana kuņģa un zarnu traktā, caureja, dispepsija,



	gastroezofageāls atvilkis, aizcietējums.
Retāk:	zarnas perforācija, zarnas stenoze, divertikulīts, pankreatīts, heilīts.
Aknu un/vai žults izvades sistēmas traucējumi	
Bieži:	aknu darbības traucējumi, paaugstināts transamināžu līmenis.
Retāk:	hepatīts, hepatocelulārs bojājums, holecistīts.
Reti:	autoimūns hepatīts, dzelte.
Nav zināmi:	aknu mazspēja.
Ādas un zemādas audu bojājumi	
Bieži:	psoriāzes rašanās vai paasinājums, tajā skaitā pustulāra psoriāze (galvenokārt uz plaukstām un pēdām), nātrene, izsitumi, nieze, hiperhidroze, sausa āda, sēnīšu izraisīts dermatīts, ekzēma, alopecija.
Retāk:	bulozi izsitumi, seboreja, rozācija, ādas papiloma, hiperkeratoze, patoloģiska ādas pigmentācija.
Reti:	toksiska epidermas nekrolīze, Stīvensa-Džonsona sindroms, daudzformu eritēma, furunkuloze, lineāra IgA bullozā dermatoze (LABD), akūta ģeneralizēta eksantematoza pustuloze (AĢEP), lihenoidas reakcijas.
Nav zināmi:	dermatomiozīta simptomu pasliktināšanās.
Skeleta-muskuļu un saistaudu sistēmas bojājumi	
Bieži:	artralģija, mialģija, muguras sāpes.
Nieru un urīnizvades sistēmas traucējumi	
Bieži:	urīnceļu infekcija.
Retāk:	pielonefrīts.
Reproduktīvās sistēmas traucējumi un krūts slimības	
Retāk:	vaginīts.
Vispārēji traucējumi un reakcijas ievadīšanas vietā	
Ļoti bieži:	ar infūziju saistīta reakcija, sāpes.
Bieži:	sāpes krūtīs, nespēks, drudzis, reakcija injekcijas vietā, drebuļi, tūska.
Retāk:	dzīšanas traucējumi.
Reti:	granulomatozi bojājumi.
Izmeklējumi	
Retāk:	pozitīvs rezultāts autoantivielu testā, palielināta ķermeņa masa <sup>1</sup> .
Reti:	patoloģisks komplekta faktors.

\* tajā skaitā govju tuberkuloze (diseminēta BCG infekcija), skatīt 4.4. apakšpunktu.

<sup>1</sup> Par visām indikācijām ar pieaugušajiem veikto klīnisko pētījumu kontrolētā perioda 12. mēnesī ķermeņa masas pieauguma mediāna starp infliksimaba lietotājiem bija 3,50 kg, salīdzinot ar placebo lietotājiem – 3,00 kg. Iekaisīgu zarnu slimību indikāciju gadījumā ķermeņa masas pieauguma mediāna starp infliksimaba lietotājiem bija 4,14 kg, salīdzinājumā ar placebo lietotājiem – 3,00 kg, savukārt, reimatoloģisko indikāciju gadījumā ķermeņa masas pieauguma mediāna starp infliksimaba lietotājiem bija 3,40 kg, salīdzinājumā ar placebo lietotājiem – 3,00 kg.

### Izvēlēto zāļu blakusparādību apraksts

#### *Ar infūziju saistītas reakcijas*

Klīniskajos pētījumos ar infūziju saistītu reakciju definēja kā jebkādu nevēlamu notikumu infūzijas laikā vai 1 stundas laikā pēc infūzijas. III fāzes klīniskajos pētījumos ar infūziju saistīta reakcija radās 18% ar infliksimabu ārstēto pacientu, salīdzinot ar 5% ar placebo ārstēto pacientu. Kopumā ar infūziju saistīta reakcija proporcionāli radās lielākam skaitam ar infliksimaba monoterapiju ārstēto pacientu nekā pacientiem, kuri infliksimabu saņēma vienlaicīgi ar imūnmodulatoriem. Aptuveni 3% pacientu pārtrauca ārstēšanu ar infūziju saistītu reakciju dēļ, un visi pacienti atveseļojās, lietojot medikamentozu terapiju vai bez tās. No pacientiem, kuri tika ārstēti ar infliksimabu un kuriem radās ar infūziju saistīta reakcija indukcijas fāzē līdz 6. nedēļai, 27% radās ar infūziju saistīta reakcija uzturošās terapijas periodā – laikā no 7. līdz 54. nedēļai. No pacientiem, kuriem indukcijas fāzē ar infūziju saistītas reakcijas netika novērotas, 9% radās ar infūziju saistīta reakcija uzturošās terapijas laikā.

Klīniskajā pētījumā pacientiem ar reimatoīdo artrītu (ASPIRE) pirmās 3 infūzijas bija jāievada 2 stundu laikā. Turpmāko infūziju laiku pacientiem, kuriem nebija radušās smagas ar infūziju saistītas reakcijas, varēja saīsināt, bet ne īsāku par 40 minūtēm. Šajā pētījumā sešdesmit seši procenti pacientu (686 no 1040) saņēma vismaz vienu saīsinātu infūziju, kuras ilgums bija 90 minūtes vai mazāk, un 44% pacientu (454 no 1040) saņēma vismaz vienu saīsinātu infūziju, kuras ilgums bija 60 minūtes vai mazāk. Starp ar infliksimabu ārstētajiem pacientiem, kuri saņēma vismaz vienu saīsinātu infūziju, 15% pacientu novēroja ar infūziju saistītas reakcijas, bet 0,4% pacientu šīs reakcijas bija smagas.

Klīniskā pētījumā pacientiem ar Krona slimību (SONIC) ar infūziju saistītas reakcijas radās 16,6% (27/163) pacientu, kuri saņēma infliksimaba monoterapiju, 5% (9/179) pacientu, kuri saņēma infliksimabu kombinācijā ar AZA, un 5,6% (9/161) pacientu, kuri saņēma AZA monoterapiju. Novērota viena nopietna ar infūziju saistīta reakcija (< 1%) pacientam, kurš saņēma infliksimaba monoterapiju.

Pēcregistrācijas periodā anafilaksei līdzīgas reakcijas, tajā skaitā balsenes/rīkles tūska un smagas bronhu spazmas, un krampju gadījumi bija saistīti ar infliksimaba lietošanu (skatīt 4.4. apakšpunktu).

Ziņots par pārejoša redzes zuduma gadījumiem, kas radās infliksimaba infūzijas laikā vai 2 stundas pēc tās beigām. Ziņots par miokarda išēmijas/infarkta un aritmijas gadījumiem (daži letāli), daži cieši saistīti ar infliksimaba infūziju; ziņots arī par cerebrovaskulāriem traucējumiem, kas cieši laika ziņā saistīti ar infliksimaba infūziju.

#### *Ar infūziju saistītas reakcijas pēc atkārtotas infliksimaba ievadīšanas*

Klīniskais pētījums pacientiem ar vidēji smagu vai smagu psoriāzi tika plānots, lai novērtētu ilgstošas uzturošās terapijas efektivitāti un drošumu salīdzinājumā ar atkārtotu terapiju ar infliksimaba indukcijas shēmu (ne vairāk par četrām infūzijām 0., 2., 6. un 14. nedēļā) pēc slimības uzliesmojuma. Pacienti nesaņēma nekādu vienlaicīgu imūnsupresīvu terapiju. Atkārtotās terapijas grupā 4% (8/219) pacientu bija smagas ar infūziju saistītas reakcijas salīdzinājumā ar < 1% (1/222) uzturošās terapijas grupā. Vairums smago ar infūziju saistīto reakciju radās otrās infūzijas laikā 2. nedēļā. Starplaiks starp pēdējo uzturošo devu un pirmo atkārtotās indukcijas devu variēja no 35 līdz 231 dienai. Simptomi bija, bet ne tikai, aizdusa, nātrene, sejas tūska un hipotensija. Visos gadījumos ārstēšana ar infliksimabu tika pārtraukta un/vai tika uzsākta cita terapija, un pazīmes un simptomi pilnībā izzuda.

#### *Vēlīna paaugstināta jutība*

Klīniskajos pētījumos vēlīnas paaugstinātas jutības reakcijas bija retāk sastopamas un radās pēc mazāk nekā 1 gadu ilgiem infliksimaba lietošanas pārtraukumiem. Psoriāzes pētījumos vēlīnas paaugstinātas jutības reakcijas radās terapijas sākumā. Pazīmes un simptomi ietvēra mialģiju un/vai artralģiju ar drudzi un/vai izsitumiem, dažiem pacientiem bija arī nieze, sejas, roku vai lūpu tūska, apgrūtināta rīšana, nātrene, rīkles iekaisums un galvassāpes.

Dati par vēlīnu paaugstinātas jutības reakciju sastopamību pēc infliksimaba lietošanas pārtraukšanas ilgāk par 1 gadu nav pietiekami, bet klīniskajos pētījumos iegūtie ierobežotie dati liecina par vēlīnu paaugstinātas jutības reakciju riska paaugstināšanos līdz ar infliksimaba lietošanas pārtraukuma ilguma palielināšanos (skatīt 4.4. apakšpunktu).

Vienu gadu ilgā klīniskā pētījumā ar atkārtotām infūzijām pacientiem ar Krona slimību (ACCENT I pētījums) seruma slimībai līdzīgu reakciju sastopamība bija 2,4%.

#### *Imūngenitāte*

Pacientiem, kuriem radās antivielas pret infliksimabu, daudz biežāk (apmēram 2-3 reizes) radās ar infūziju saistītas reakcijas. Vienlaicīga imūnsupresantu lietošana samazināja ar infūziju saistīto reakciju biežumu.

Klīniskos pētījumos, lietojot 1 un vairākas infliksimaba devas no 1 līdz 20 mg/kg robežās, antivielas pret infliksimabu tika konstatētas 14% pacientu, kuri saņēma jebkādu imūnsupresantu, un 24% pacientu, kuri nesaņēma imūnsupresantu terapiju. Reimatoīdā artrīta pacientiem, kuri saņēma ieteikto atkārtotu devu shēmu kopā ar metotreksātu, 8% pacientu radās antivielas pret infliksimabu. Pacientiem ar psoriātisko artrītu, kuri saņēma 5 mg/kg kopā ar metotreksātu vai bez tā, antivielas radās kopumā 15% pacientu (antivielas radās 4% pacientu, kas sākuma stāvoklī saņēma metotreksātu un 26% pacientu, kas sākuma stāvoklī nesaņēma metotreksātu). Krona slimības pacientiem, kuri saņēma

uzturošo terapiju, antivielas pret infliksimabu radās kopumā 3,3% pacientu, kuri saņēma imūnsupresantus, un 13,3% pacientu, kuri nesaņēma imūnsupresantus. Antivielu sastopamība bija 2-3 reizes augstāka tiem pacientiem, kas tika ārstēti epizodiski. Metodoloģisko nepilnību dēļ negatīvie rezultāti neizslēdza antivielu esamību pret infliksimabu. Dažiem pacientiem, kuriem radās augsti antivielu titri pret infliksimabu, tika novērota samazināta efektivitāte. Psoriāzes pacientiem, kas ārstēti ar infliksimaba uzturošo devu, vienlaikus nelietojot imūnmodulatorus, aptuveni 28% gadījumu radās antivielas pret infliksimabu (skatīt 4.4. apakšpunktu, sadaļu „Ar infūziju saistītas reakcijas un paaugstināta jutība”).

#### *Infekcijas*

Pacienti, kas saņem infliksimabu, tika novērota tuberkuloze, bakteriālas infekcijas, tajā skaitā sepse un pneimoniya, invazīvas sēnīšu, vīrusu un citas oportunistiskas infekcijas. Dažas no šīm infekcijām bija letālas. Visbiežāk ziņotās oportunistiskās infekcijas, kuru gadījumos mirstības rādītājs bija > 5%, ir pneimocistoze, kandidoze, listerioze un aspergiloze (skatīt 4.4. apakšpunktu).

Klīniskajos pētījumos 36% ar infliksimabu ārstētu pacientu saņēma ārstēšanu infekcijas dēļ, salīdzinot ar 25% ar placebo ārstētu pacientu.

Reimatoīdā artrīta klīniskajos pētījumos nopietnu infekciju, tajā skaitā pneimonijas, sastopamība bija salīdzinoši lielāka ar infliksimabu + metotreksātu ārstētiem pacientiem nekā ārstējot tikai ar metotreksātu monoterapiju, it sevišķi, lietojot 6 mg/kg vai lielākas devas (skatīt 4.4. apakšpunktu).

Atsevišķos ziņojumos, kas saņemti zāļu pēcreģistrācijas periodā, infekcijas bija biežāk novērotā nopietnā nevēlamā reakcija. Daži gadījumi beigušies letāli. Gandrīz 50% ziņoto nāves gadījumu bija saistīti ar infekciju. Ziņots par tuberkulozes, reizēm letālas, gadījumiem, tajā skaitā par miliāru tuberkulozi un tuberkulozi ar ekstrapulmonālu lokalizāciju (skatīt 4.4. apakšpunktu).

#### *Ļaundabīgi audzēji un limfoproliferatīvi traucējumi*

Infliksimaba klīniskos pētījumos, kur tika ārstēti 5 780 pacienti, kas atbilda 5 494 pacientgadiem, novēroti 5 limfomas gadījumi un 26 nelimfomas ļaundabīgie audzēji, bet ar placebo ārstēto pacientu grupā limfomas gadījumi netika novēroti un novēroja 1 nelimfomas ļaundabīgā audzēja gadījumu no 1 600 placebo pacientiem, kas atbilda 941 pacientgadam.

Ilgstošā infliksimaba klīnisko pētījumu drošuma novērošanā līdz 5 gadiem, kas atbilda 6 234 pacientgadiem (3 210 pacientiem), ziņots par 5 limfomas un 38 cita ļaundabīga audzēja (nelimfomas) gadījumiem.

Pēcreģistrācijas periodā ziņots arī par ļaundabīgu audzēju, tajā skaitā limfomas, gadījumiem (skatīt 4.4. apakšpunktu).

Pētnieciskā klīniskā pētījumā pacientiem ar vidēji smagu vai smagu HOPS, kas bija smēķētāji pašlaik vai agrāk, 157 pieaugušos pacientus ārstēja ar infliksimabu līdzīgās devās kā reimatoīdā artrīta un Krona slimības gadījumā. Deviņiem no šiem pacientiem radās ļaundabīgi audzēji, tajā skaitā 1 limfoma. Novērošanas ilguma mediāna bija 0,8 gadi (sastopamība 5,7% [95% TI 2,65%–10,6%]). Ziņots par vienu ļaundabīga audzēja gadījumu 77 kontroles pacientu grupā (novērošanas ilguma mediāna 0,8 gadi; sastopamība 1,3% [95% TI 0,03%–7,0%]). Lielākā daļa ļaundabīgo audzēju attīstījās plaušās vai galvā un kaklā.

Populācijas retrospektīvā kohortas pētījumā atklāja palielinātu dzemdes kakla vēža sastopamību sievietēm ar reimatoīdo artrītu, kas ārstētas ar infliksimabu, salīdzinot ar pacientēm, kas nav ārstētas ar bioloģiskām zālēm, vai vispārējo populāciju, tajā skaitā tām, kas vecākas par 60 gadiem (skatīt 4.4. apakšpunktu).

Bez tam pēcreģistrācijas periodā ziņots par hepatosplēnisku T šūnu limfomu pacientiem, kuri ārstēti ar infliksimabu, un vairums šo gadījumu radās pacientiem ar Krona slimību un čūlaino kolītu, un lielākā daļa bija pusaudži vai gados jauni pieauguši vīrieši (skatīt 4.4. apakšpunktu).

### Sirds mazspēja

II fāzes pētījumā, kurā vērtēja infliksimaba lietošanu SSM gadījumā, lielāku mirstību sirds mazspējas pastiprināšanās dēļ novēroja ar infliksimabu ārstētiem pacientiem, īpaši tiem, kas saņēma vislielāko devu – 10 mg/kg (t.i., divreiz lielāku nekā maksimālā apstiprinātā deva). Šajā pētījumā 150 pacientiem ar 3./4. klases (pēc NYHA) SSM (kreisā kambara izviedes frakcija  $\leq 35\%$ ) ievadīja trīs infliksimaba infūzijas 5 mg/kg, 10 mg/kg vai placebo 6 nedēļas. Pēc 38 nedēļām 9 no 101 ar infliksimabu ārstētā pacienta (2 saņēma 5 mg/kg un 7–10 mg/kg) nomira salīdzinājumā ar vienu nāves gadījumu 49 ar placebo ārstēto pacientu grupā.

Pēcregistrācijas periodā ir bijuši ziņojumi par sirds mazspējas pastiprināšanos ar vai bez identificētiem veicinošiem faktoriem pacientiem, kuri lietoja infliksimabu. Pēcregistrācijas periodā ir arī bijuši ziņojumi par jauniem, iepriekš nenovērotiem sirds mazspējas gadījumiem, tajā skaitā arī tādiem pacientiem, kuriem iepriekš nav bijusi sirds-asinsvadu slimība. Daži no šiem pacientiem bija jaunāki par 50 gadiem.

### Aknu un/vai žults izvades sistēmas traucējumi

Klīniskajos pētījumos pacientiem, kas saņēma infliksimabu, tika novērota viegla vai vidēja ALAT un ASAT līmeņa paaugstināšanās bez progresēšanas līdz smagam aknu bojājumam. Novēroja ALAT paaugstināšanos  $\geq 5$  reizes virs normas augšējās robežas (NAR) (skatīt 2. tabulu). Aminotransferāžu līmeņa paaugstināšanos (ALAT daudz biežāk nekā ASAT) novēroja lielākajai daļai infliksimabu saņēmušo pacientu, salīdzinot ar kontroli, gan lietojot infliksimabu monoterapijas veidā, gan lietojot kombinācijā ar citiem imūnsupresantiem. Liela daļa aminotransferāžu noviržu bija pārejošas, tomēr nelielam skaitam pacientu novēroja ilgstošāku to paaugstināšanos. Kopumā pacientiem, kuriem paaugstinājās ASAT un ALAT līmenis, nebija simptomu, un novirzes samazinājās vai izzuda, turpinot vai pārtraucot infliksimaba lietošanu, vai arī mainot vienlaicīgi lietoto terapiju. Pēcregistrācijas periodā pacientiem, kas saņēma infliksimabu, novēroja dzelti un hepatītu, dažiem ar autoimūna hepatīta pazīmēm (skatīt 4.4. apakšpunktu).

## 2. tabula

### Pacientu sadalījums pēc ALAT līmeņa paaugstināšanās klīniskajos pētījumos

Indikācija	Pacientu skaits <sup>3</sup>		Novērošanas laika mediāna (nedēļas) <sup>4</sup>		$\geq 3 \times \text{NAR}$		$\geq 5 \times \text{NAR}$	
	placebo	Infliksi- mabs	placebo	Infliksi- mabs	placebo	Infliksi- mabs	placebo	Infliksi- mabs
Reimatoīdais artrīts <sup>1</sup>	375	1087	58,1	58,3	3,2%	3,9%	0,8%	0,9%
Krona slimība <sup>2</sup>	324	1034	53,7	54,0	2,2%	4,9%	0,0%	1,5%
Krona slimība bērniem	N/A	139	N/A	53,0	N/A	4,4%	N/A	1,5%
Čūlainais kolīts	242	482	30,1	30,8	1,2%	2,5%	0,4%	0,6%
Čūlainais kolīts bērniem	N/A	60	N/A	49,4	N/A	6,7%	N/A	1,7%
Ankilozējošais spondilīts	76	275	24,1	101,9	0,0%	9,5%	0,0%	3,6%
Psoriātiskais artrīts	98	191	18,1	39,1	0,0%	6,8%	0,0%	2,1%
<i>Psoriasis vulgaris</i>	281	1175	16,1	50,1	0,4%	7,7%	0,0%	3,4%

<sup>1</sup> Placebo pacienti saņēma metotreksātu, bet infliksimaba pacienti saņēma gan infliksimabu, gan metotreksātu.

<sup>2</sup> Placebo pacienti divos III fāzes Krona slimības pētījumos, ACCENT I un ACCENT II, saņēma sākuma devu 5 mg/kg infliksimaba pētījuma sākumā un placebo uzturošās terapijas fāzē. Pacienti, kuri tika randomizēti placebo uzturošās terapijas grupā un tad vēlāk pārcelti uz infliksimaba grupu, ALAT analizē ir iekļauti infliksimaba grupā. IIIb fāzes Krona slimības pētījumā SONIC placebo pacienti saņēma AZA 2,5 mg/kg/dienā kā aktīvo kontroli papildus placebo infliksimaba infūzijām.

<sup>3</sup> Pacientu skaits, kuriem paaugstinājās ALAT līmenis.

<sup>4</sup> Novērošanas laika mediāna pamatojas uz ārstētajiem pacientiem.

### *Antinukleārās antivielas (ANA)/antidubultspirāles DNS (dsDNS) antivielas*

Klīniskajos pētījumos aptuveni puse ar infliksimabu ārstēto pacientu, kas bija ANA negatīvi sākumstāvoklī, pētījuma laikā kļuva par ANA pozitīviem, salīdzinot ar aptuveni vienu piekto daļu no placebo ārstētiem pacientiem. Anti-dsDNS antivielas atklāja aptuveni 17% ar infliksimabu ārstētu pacientu, salīdzinot ar 0% placebo ārstēto pacientu. Pēdējā novērtējumā par anti-dsDNS pozitīviem kļuva 57% ar infliksimabu ārstēto pacientu. Taču ziņojumi par vilkēdi vai vilkēdei līdzīgu sindromu bija reti (skatīt 4.4. apakšpunktu).

### Pediātriskā populācija

#### *Juvenīlā reimatoīdā artrīta pacienti*

Infliksimabu pētīja klīniskajā pētījumā 120 pacientiem (vecuma diapazons 4-17 gadi) ar aktīvu juvenīlo reimatoīdo artrītu, neraugoties uz metotreksāta lietošanu. Pacienti saņēma 3 vai 6 mg/kg infliksimaba 3 devu indukcijas shēmas veidā (attiecīgi 0., 2. un 6. nedēļā vai 14., 16. un 20. nedēļā), kam katras 8 nedēļas sekoja uzturošas terapija kombinācijā ar metotreksātu.

#### Ar infūziju saistītas reakcijas

Juvenīlā reimatoīdā artrīta pacientiem, kuri saņēma 3 mg/kg, ar infūziju saistītas reakcijas novēroja 35% pacientu, kamēr grupā, kas saņēma 6 mg/kg, reakcijas novēroja 17,5% pacientu. Infliksimaba 3 mg/kg grupā 4 pacienti (no 60) novēroja smagas ar infūziju saistītas reakcijas un 3 pacientiem ir aprakstītas reakcijas, kuras, iespējams, bija anafilaktiskas (2 no šiem pacientiem novērotās ar infūziju saistītas reakcijas bija smagas). 6 mg/kg grupā 2 pacientiem (no 57) novēroja smagas ar infūziju saistītas reakcijas un, iespējams, ka vienam no šiem pacientam novērota anafilaktiska reakcija (skatīt 4.4. apakšpunktu).

#### Imūngenitāte

Antivielas pret infliksimabu radās 38% pacientu, kuri saņēma 3 mg/kg, kamēr pacientiem, kuri saņēma 6 mg/kg, tās radās 12% gadījumu. Salīdzinot ar 6 mg/kg grupu, 3 mg/kg grupā antivielu titrs bija ievērojami lielāks.

#### Infekcijas

Infekcijas novēroja 68% (41/60) bērnu, kuri 52 nedēļas saņēma 3 mg/kg, 65% (37/57) bērnu, kuri 38 nedēļas saņēma 6 mg/kg infliksimaba un 47% (28/60) bērnu, kuri 14 nedēļas saņēma placebo (skatīt 4.4. apakšpunktu).

#### *Bērni ar Krona slimību*

REACH pētījumā tika ziņots par šādām nevēlamām reakcijām, kas biežāk tika novērotas bērniem ar Krona slimību (skatīt 5.1. apakšpunktu) nekā pieaugušajiem ar Krona slimību: anēmija (10,7%), asinis izkārnījumos (9,7%), leukopēnija (8,7%), pietvīkums (8,7%), vīrusu infekcija (7,8%), neitropēnija (6,8%), bakteriāla infekcija (5,8%) un elpceļu alerģiska reakcija (5,8%). Papildus tam tika ziņots par kaulu lūzumiem (6,8%), taču cēloņsakarība nav pierādīta. Citi īpaši apsvērumi aplūkoti turpmāk.

#### Ar infūziju saistītas reakcijas

REACH pētījumā 17,5% randomizētu pacientu bija 1 vai vairākas ar infūziju saistītas reakcijas. Nopietnu ar infūziju saistītu reakciju nebija, un 2 pacientiem REACH pētījumā bija nebūtiskas anafilaktiskas reakcijas.

#### Imūngenitāte

Antivielas pret infliksimabu tika atklātas 3 (2,9%) pediātriskiem pacientiem.

#### Infekcijas

REACH pētījumā tika ziņots par infekciju 56,3% randomizētu pacientu, kas tika ārstēti ar infliksimabu. Par infekciju tika ziņots biežāk pacientiem, kas saņēma infūziju ik pēc 8 nedēļām, salīdzinot ar tiem, kas saņēma infūziju ik pēc 12 nedēļām (attiecīgi 73,6% un 38,0%), bet nopietnas infekcijas bija 3 pacientiem, kas saņēma infūziju ik pēc 8 nedēļām, un 4 pacientiem, kas saņēma infūziju ik pēc 12 nedēļām uzturošās terapijas grupā. Visbiežāk tika ziņots par augšējo elpceļu infekciju un faringītu,

un visbiežākā nopietnā infekcija, par kuru tika ziņots, bija abscess. Tika ziņots par trīs pneimonijas gadījumiem (1 nopietns) un diviem *herpes zoster* gadījumiem (abi viegli).

#### Čūlainais kolīts bērniem

Nevēlamās blakusparādības, par kurām tika ziņots čūlainā kolīta pētījumā bērniem (C0168T72) un čūlainā kolīta pētījumos pieaugušajiem (ACT 1 un ACT 2), kopumā bija līdzīgas. C0168T72 pētījumā visbiežākās nevēlamās blakusparādības bija augšējo elpceļu infekcijas, faringīts, sāpes vēderā, drudzis un galvassāpes. Visbiežākā nevēlamā blakusparādība bija čūlainā kolīta paasinājums, kuru biežāk novēroja pacientiem, kuriem devu ievadīja ik pēc 12 nedēļām, salīdzinot ar terapijas shēmu vienu ik pēc 8 nedēļām.

#### Ar infūziju saistītas reakcijas

Kopumā 8 (13,3%) no 60 ārstēto pacientu bija viena vai vairākas ar infūziju saistītas reakcijas, 4 no 22 (18,2%) pacientiem, kuri saņēma infūziju ik pēc 8 nedēļām, un 3 no 23 (13,0%) pacientiem, kuri saņēma infūziju ik pēc 12 nedēļām uzturošās terapijas grupā. Ziņojumu par nopietnām ar infūziju saistītām reakcijām nebija. Visas ar infūziju saistītas reakcijas bija vieglas vai vidēji smagas.

#### Imūngenitāte

Līdz 54. nedēļai antivielas pret infliksimabu tika atklātas 4 (7,7%) pacientiem.

#### Infekcijas

C0168T72 pētījumā tika ziņots par infekcijām 31 (51,7%) no 60 ārstētiem pacientiem, un 22 (36,7%) pacientiem bija nepieciešama perorāla vai parenterāla antibakteriālā terapija. C0168T72 pētījumā pacientu ar infekciju īpatsvars bija līdzīgs kā Krona slimības pētījumā bērniem (REACH), taču lielāks nekā īpatsvars čūlainā kolīta pētījumos pieaugušajiem (ACT 1 un ACT 2). Kopējā infekciju sastopamība C0168T72 pētījumā bija 13/22 (59%) pacientiem, kuri saņēma infūziju ik pēc 8 nedēļām uzturošās terapijas grupā un 14/23 (60,9%) pacientiem, kuri saņēma infūziju ik pēc 12 nedēļām uzturošās terapijas grupā. Augšējo elpceļu infekcija (7/60 [12%]) un faringīts (5/60 [8%]) bija visbiežāk ziņotās elpošanas sistēmas infekcijas. Par nopietnām infekcijām ziņoja 12% (7/60) no visiem ārstētajiem pacientiem.

Šajā pētījumā bija vairāk pacientu 12–17 gadu vecuma grupā nekā 6–11 gadu vecuma grupā (45/60 [75,0%]) salīdzinājumā ar 15/60 [25,0%]). Lai gan pacientu skaits katrā apakšgrupā ir pārāk mazs, lai izdarītu jebkādas galīgos secinājumus par vecuma ietekmi uz zāļu lietošanas drošumu, jaunāko pacientu grupā bija lielāks pacientu īpatsvars ar nopietnām nevēlamām blakusparādībām un ar zāļu lietošanas pārtraukšanu nevēlamo blakusparādību dēļ nekā vecāko pacientu grupā. Kaut arī pacientu ar infekcijām īpatsvars bija lielāks jaunāko pacientu grupā, nopietnu infekciju īpatsvars bija līdzīgs abās vecuma grupās. Kopumā nevēlamo blakusparādību un ar infūziju saistīto reakciju īpatsvars bija līdzīgs 6–11 un 12–17 gadu vecuma grupās.

#### Pēcregistrācijas pieredze

Pēcregistrācijas periodā spontānas nopietnas reakcijas, lietojot infliksimabu bērniem, bija ļaundabīgi audzēji, ieskaitot hepatosplēnisku T šūnu limfomu, pārejošas aknu enzīmu līmeņa novirzes, sistēmiskai sarkanai vilkēdei līdzīgus sindromus un pozitīvas autoantivielas (skatīt 4.4. un 4.8. apakšpunktu).

#### Papildu informācija par īpašām pacientu grupām

##### Gados vecāki cilvēki

Reimatoīdā artrīta klīniskajos pētījumos pacientiem, kuri ārstēti ar infliksimaba un metotreksāta kombināciju, nopietnu infekciju sastopamība bija lielāka vecuma grupā no 65 gadiem (11,3%) nekā pacientiem līdz 65 gadu vecumam (4,6%). Pacientiem, kas lietoja tikai metotreksātu, nopietnu infekciju sastopamība pacientiem no 65 gadu vecuma bija 5,2%, salīdzinot ar 2,7% pacientiem līdz 65 gadu vecumam (skatīt 4.4. apakšpunktu).

## Ziņošana par iespējamām nevēlamām blakusparādībām

Ir svarīgi ziņot par iespējamām nevēlamām blakusparādībām pēc zāļu reģistrācijas. Tādējādi zāļu ieguvuma/riska attiecība tiek nepārtraukti uzraudzīta. Veselības aprūpes speciālisti tiek lūgti ziņot par jebkādam iespējamām nevēlamām blakusparādībām, izmantojot [V pielikumā](#) minēto nacionālās ziņošanas sistēmas kontaktinformāciju.

### **4.9. Pārdozēšana**

Ziņojumu par pārdozēšanas gadījumiem nav. Vienreizējas devas līdz 20 mg/kg ievadītas bez toksiskas ietekmes.

## **5. FARMAKOLOĢISKĀS ĪPAŠĪBAS**

### **5.1. Farmakodinamiskās īpašības**

Farmakoterapeitiskā grupa: imūnsupresanti, audzēja nekrozes faktora alfa (TNF<sub>α</sub>) inhibitori, ATĶ kods: L04AB02.

Flixabi ir līdzīgas bioloģiskas izcelsmes zāles. Sīkāka informācija ir pieejama Eiropas Zāļu aģentūras tīmekļa vietnē <http://www.ema.europa.eu>.

#### Darbības mehānisms

Infliksimabs ir himēriska cilvēka un peles monoklonāla antivielas, kas ar lielu afinitāti saistās gan pie šķīstošām, gan transmembrānu TNF<sub>α</sub> formām, bet ne pie limfotoksīna α (TNF<sub>β</sub>).

#### Farmakodinamiskā iedarbība

Infliksimabs inhibē TNF<sub>α</sub> funkcionālo aktivitāti dažādās *in vitro* bioloģiskās testu sistēmās. Infliksimabs pasargāja no slimības transģenētiskās peles, kurām attīstās poliartēris kā konstitucionālas cilvēka TNF<sub>α</sub> ekspresijas sekas, un ievadot to pēc slimības sākuma, tas nodrošināja bojāto locītavu sadzīšanu. *In vivo* infliksimabs strauji veido stabilus kompleksus ar cilvēka TNF<sub>α</sub> – process, kas notiek vienlaikus ar TNF<sub>α</sub> bioloģiskās aktivitātes samazināšanos.

Reimatoīdā artrīta pacientu locītavās konstatēts paaugstināts TNF<sub>α</sub> daudzums, un tas korelē ar paaugstinātu slimības aktivitāti. Reimatoīdā artrīta gadījumā terapija ar infliksimabu mazināja iekaisuma šūnu infiltrāciju locītavas iekaisušās vietās, kā arī to molekulu ekspresiju, kuras nosaka celulāro adhēziju, hemotaksi un audu sabrukšanu. Pēc terapijas ar infliksimabu pacientu asins serumā samazinājās interleikīns-6 (IL-6) un C reaktīvais proteīns (CRP), un reimatoīdā artrīta pacientiem ar pazeminātu hemoglobīna līmeni attiecīgi paaugstinājās hemoglobīna līmenis, salīdzinājumā ar sākotnējo līmeni. Vēlāk nenovēroja būtisku limfocītu skaita samazināšanos perifērajās asinīs vai to proliferatīvās atbildes reakcijas samazināšanos uz *in vitro* mitogēno stimulāciju salīdzinājumā ar neārstēto pacientu šūnām. Psoriāzes pacientiem ārstēšana ar infliksimabu izraisīja epidermas iekaisuma samazināšanos un keratocītu diferenciācijas normalizēšanos psoriātiskajos perēkļos. Psoriātiskā artrīta gadījumā īslaicīga ārstēšana ar infliksimabu samazināja T šūnu un asinsvadu skaitu sinovijā un psoriātiski pārmainītā ādā.

Resnās zarnas biopsijas, kas ņemtas pirms un 4 nedēļas pēc infliksimaba lietošanas, histoloģiskā analīzē konstatēja izteiktu nosakāmā TNF<sub>α</sub> samazināšanos. Infliksimaba terapija Krona slimības pacientiem bija saistīta arī ar būtisku parasti paaugstinātā iekaisuma marķiera – C reaktīvā proteīna (CRP) – līmeņa pazemināšanos. Ar infliksimabu ārstētiem pacientiem minimāli tika ietekmēts kopējais leikocītu skaits perifēriskās asinīs, lai gan limfocītu, monocītu un neitrofilo leikocītu pārmaiņas atspoguļoja novirzi normas robežu virzienā. Mononukleārās šūnas perifēriskās asinīs (PBMC – *peripheral blood mononuclear cells*) ar infliksimabu ārstētiem pacientiem uzrādīja nepavājinātu proliferatīvu atbildes reakciju uz kairinātāju, salīdzinot ar neārstētiem pacientiem. Pēc infliksimaba terapijas nenovēroja

nozīmīgas citokīnu veidošanās pārmaiņas, ko izraisīja stimulētas PBMC. Biopsijā iegūtas zarnu gļotādas *lamina propria* mononukleāro šūnu analīze liecināja, ka infliksimaba terapijas rezultātā samazinājās TNF $\alpha$  un interferonu  $\gamma$  ekspresēt spējīgo šūnu skaits. Papildu histoloģiskie pētījumi sniedza pierādījumus, ka ārstēšana ar infliksimabu samazina iekaisuma šūnu infiltrāciju bojātā zarnu apvidū un iekaisuma marķieru klātbūtni šajos apvidos. Zarnu gļotādas endoskopisko pētījumu rezultāti uzrādīja gļotādas dzīšanas pazīmes ar infliksimabu ārstētiem pacientiem.

### Klīniskā efektivitāte un drošums

#### *Reimatoīdais artrīts pieaugušajiem*

Infliksimaba efektivitāte tika izvērtēta divos daudzcentru, randomizētos, dubultmaskētos, pivotālos klīniskajos pētījumos: ATTRACT un ASPIRE. Abos pētījumos atļāva vienlaicīgi lietot folijskābi, perorālos kortikosteroīdus stabilās devās ( $\leq 10$  mg dienā) un/vai nesteroīdus pretiekaisuma līdzekļus (NPL).

Primārie mērķa kritēriji bija pazīmju un simptomu samazināšanās, vērtējot pēc Amerikas Reimatoloģijas koledžas kritērijiem (ACR20 pētījumā ATTRACT, laika perioda ACR-N pētījumā ASPIRE), strukturālo locītavu bojājumu novēršana, kā arī fizisko funkciju uzlabošanās. Pazīmju un simptomu samazināšanās tika noteikta kā uzlabošanās vismaz par 20% (ACR20) gan jutīgās, gan pietūkušās locītavās un 3 no 5 tālāk minētajiem kritērijiem: eksperta kopējais novērtējums (1), pacienta kopējais novērtējums (2), funkciju/darbnespējas apmērs (3), sāpju vizuālo analoģu skala (4) un eritrocītu grimšanas ātrums vai C reaktīvais proteīns (5). ACR-N izmanto tādus pašus kritērijus kā ACR20, ko aprēķina, izmantojot mazāko procentuālo uzlabošanos, vērtējot pietūkušo locītavu skaitu, jutīgo locītavu skaitu un piecu atlikušo ACR atbildes reakcijas sastāvdaļu mediānu. Strukturālos locītavu bojājumus (erozijas un locītavas spraugas sašaurināšanās) gan rokās, gan pēdās noteica, salīdzinot ar sākotnējo stāvokli kopējā *van der Heijde* modificētā Šarpa skalā (0–440). Pacienta fizisko funkciju vidējās pārmaiņas laika gaitā, salīdzinot ar sākotnējiem rādītājiem, noteica, izmantojot veselības stāvokļa novērtējuma aptauju (*HAQ – Health Assessment Questionnaire*; skala 0–3).

ATTRACT pētījumā vērtēja atbildes reakcijas pēc 30, 54 un 102 nedēļām placebo kontrolētā pētījumā 428 pacientiem ar reimatoīdo artrītu, neskatoties uz ārstēšanu ar metotreksātu. Aptuveni 50% pacientu bija 3. funkcionālās klases smaguma slimība. Pacienti saņēma placebo, infliksimabu 3 mg/kg vai 10 mg/kg 0., 2. un 6. nedēļā un tad ik pēc 4 vai 8 nedēļām. Visi pacienti saņēma stabilas metotreksāta devas (mediāna 15 mg/nedēļā) 6 mēnešus pirms iekļaušanas pētījumā un turpināja lietot stabilu devu visu pētījuma laiku.

54. nedēļas rezultāti (ACR20, kopējā *van der Heijde* modificētā Šarpa skala un *HAQ*) parādīti 3. tabulā. Augstākā klīniskās atbildes reakcijas pakāpe (ACR50 un ACR70) tika novērota visās infliksimaba grupās 30. un 54. nedēļā, salīdzinot ar tām, kas saņēma tikai metotreksātu.

54. nedēļā visās ar infliksimabu ārstēto pacientu grupās novēroja strukturālo locītavu bojājumu (erozijas un locītavu spraugas sašaurināšanās) progresēšanas palēnināšanos (3. tabula).

54. nedēļā novērotā ietekme saglabājās 102 nedēļas. Tā kā vairāki pacienti pārtrauca dalību pētījumā, ietekmes atšķirību apjomu infliksimaba un metotreksāta monoterapijas grupās nav iespējams noteikt.



**3. tabula**  
**Ietekme uz ACR20, strukturāliem locītavu bojājumiem un fiziskām funkcijām 54. nedēļā, ATTRACT**

	Infliksimabs <sup>b</sup>					
	Kontrol-grupa <sup>a</sup>	3 mg/kg ik 8 ned.	3 mg/kg ik 4 ned.	10 mg/kg ik 8 ned.	10 mg/kg ik 4 ned.	Visas infliksimaba grupas <sup>b</sup>
Pacienti ar ACR20 atbildes reakciju/ pārbaudītie pacienti (%)	15/88 (17%)	36/86 (42%)	41/86 (48%)	51/87 (59%)	48/81 (59%)	176/340 (52%)
Kopējais punktu skaits <sup>d</sup> ( <i>van der Heijde</i> modificēta Šarpa skala)						
Izmaiņas, salīdzinot ar sākotnējo līmeni (vidējais ± SN <sup>c</sup> )	7,0 ± 10,3	1,3 ± 6,0	1,6 ± 8,5	0,2 ± 3,6	-0,7 ± 3,8	0,6 ± 5,9
Mediāna (starpkvartīļu intervāls)	4,0 (0,5, 9,7)	0,5 (-1,5, 3,0)	0,1 (-2,5, 3,0)	0,5 (-1,5, 2,0)	-0,5 (-3,0, 1,5)	0,0 (-1,8, 2,0)
Pacienti bez pasliktināšanās/pārbaudītie pacienti (%) <sup>c</sup>	13/64 (20%)	34/71 (48%)	35/71 (49%)	37/77 (48%)	44/66 (67%)	150/285 (53%)
<i>HAQ</i> pārmaiņas laikā, salīdzinot ar sākotnējo stāvokli <sup>e</sup> (pārbaudītie pacienti)	87	86	85	87	81	339
Vidējais ± SN <sup>c</sup>	0,2 ± 0,3	0,4 ± 0,3	0,5 ± 0,4	0,5 ± 0,5	0,4 ± 0,4	0,4 ± 0,4

<sup>a</sup> Kontrolgrupa = visiem pacientiem bija aktīvs RA, neraugoties uz ārstēšanu ar stabilām metotreksāta devām 6 mēnešus pirms iekļaušanas pētījumā, un pētījuma laikā deva netika mainīta. Vienlaicīgi bija atļauta stabila perorālu kortikosteroīdu devu (< 10 mg dienā) un/vai NPL lietošana, papildus lietoja folātus.

<sup>b</sup> Visas infliksimaba devas lietoja kombinācijā ar metotreksātu un folātu, daži pacienti lietoja arī kortikosteroīdus un/vai NPL.

<sup>c</sup> p < 0,001, katrai infliksimaba terapijas grupai, salīdzinot ar kontrolgrupu.

<sup>d</sup> Lielākas vērtības liecina par lielāku locītavu bojājumu.

<sup>e</sup> *HAQ* = veselības stāvokļa novērtējuma aptauja (*Health Assessment Questionnaire*); lielākas vērtības liecina par mazāku darbnespēju.

ASPIRE pētījumā vērtēja atbildes reakcijas pēc 54 nedēļām 1 004 ar metotreksātu neārstētiem pacientiem ar agrīnu (slimības ilgums ≤ 3 gadi, mediāna 0,6 gadi) aktīvu reimatoīdo artrītu (pietūkušu un jutīgu locītavu skaita mediāna attiecīgi 19 un 31). Visi pacienti saņēma metotreksātu (deva optimizēta līdz 20 mg nedēļā līdz 8. nedēļai) un vai nu placebo, 3 mg/kg vai 6 mg/kg infliksimaba 0., 2. un 6. nedēļā un ik pēc 8 nedēļām pēc tam. 54. nedēļas rezultāti norādīti 4. tabulā.

Pēc 54 ārstēšanas nedēļām abas infliksimaba + metotreksāta devas sniedza statistiski nozīmīgi labāku pazīmju un simptomu uzlabošanu nekā metotreksāta monoterapija, vērtējot pēc pacientu īpatsvara, kas sasniedz ACR20, 50 un 70 atbildes reakciju.

ASPIRE pētījumā vairāk nekā 90% pacientu bija vismaz divi novērtējami rentgenizmeklējumi. Strukturālo bojājumu progresēšanas rādītāja mazināšanos novēroja 30. un 54. nedēļā infliksimaba un metotreksāta kombinētās terapijas grupā, salīdzinot ar metotreksāta monoterapiju.

**4. tabula**  
**Ietekme uz ACR<sub>n</sub>, strukturāliem locītavu bojājumiem un fiziskām funkcijām 54. nedēļā, ASPIRE**

	Infliksimabs + MTX (metotreksāts)			
	Placebo + MTX	3 mg/kg	6 mg/kg	Kombinācijā
Randomizētie subjekti	282	359	363	722
ACR uzlabošanās procentuāli				
Vidējais ± SN <sup>a</sup>	24,8 ± 59,7	37,3 ± 52,8	42,0 ± 47,3	39,6 ± 50,1
Izmaiņas, salīdzinot ar sākotnējo stāvokli kopējā <i>van der Heijde</i> modificēta Šarpa skalā <sup>b</sup>				
Vidējais ± SN <sup>a</sup>	3,70 ± 9,61	0,42 ± 5,82	0,51 ± 5,55	0,46 ± 5,68
Mediāna	0,43	0,00	0,00	0,00

	Infliximabs + MTX (metotreksāts)			
Vidējā uzlabošanās no HAQ sākotnējā stāvokļa laikā no 30. līdz 54. nedēļai <sup>c</sup>				
Vidējais ± SN <sup>d</sup>	0,68 ± 0,63	0,80 ± 0,65	0,88 ± 0,65	0,84 ± 0,65

<sup>a</sup> p < 0,001, katrai infliksimaba terapijas grupai, salīdzinot ar kontrolgrupu.

<sup>b</sup> Lielākas vērtības liecina par lielāku locītavu bojājumu.

<sup>c</sup> HAQ = veselības stāvokļa novērtējuma aptauja (*Health Assessment Questionnaire*); lielākas vērtības liecina par mazāku darbnespēju.

<sup>d</sup> p = 0,030 un < 0,001 attiecīgi 3 mg/kg un 6 mg/kg terapijas grupā salīdzinājumā ar placebo + MTX.

Dati, kas atbalsta devas titrēšanu reimatoīdā artrīta gadījumā, iegūti ATTRACT, ASPIRE un START pētījumā. START bija randomizēts, daudzcentru, dubultmaskēts, 3 grupu, paralēlu grupu drošuma pētījums. Vienā no pētījuma grupām (2. grupā, n = 329) pacientiem ar nepietiekamu atbildes reakciju tika atļauta devas titrēšana, palielinot devu par 1,5 mg/kg no 3 līdz 9 mg/kg. Vairumam šo pacientu (67%) devas titrēšana nebija nepieciešama. Klīnisku atbildes reakciju sasniedza 80% pacientu, kuriem bija nepieciešama devas titrēšana, un lielākai daļai no viņiem (64%) bija nepieciešama tikai vienreizēja devas palielināšana par 1,5 mg/kg.

### *Krona slimība pieaugušajiem*

#### Indukcijas terapija vidēji smagas un smagas, aktīvas Krona slimības gadījumā

Infliximaba vienas devas terapijas efektivitāti vērtēja 108 pacientiem ar aktīvu Krona slimību (Krona slimības aktivitātes indekss (CDAI – *Crohn's Disease Activity Index*)  $\geq 220 \leq 400$ ) randomizētā, dubultmaskētā, placebo kontrolētā, devas-atbildes reakcijas vērtējošā pētījumā. No šiem 108 pacientiem 27 ārstēja ar ieteicamo infliksimaba devu – 5 mg/kg. Visiem pacientiem iepriekšējā tradicionālā terapija nebija pietiekami efektīva. Vienlaicīga stabila tradicionālās terapijas devu lietošana bija atļauta, un 92% pacientu turpināja saņemt šo terapiju.

Primārais mērķa kritērijs bija pacientu īpatsvars, kuriem bija klīniska atbildes reakcija, kas izteikta kā CDAI mazināšanās par  $\geq 70$  punktiem no sākotnējās vērtības pēc 4 nedēļām un bez Krona slimības zāļu devu palielināšanas vai ķirurģiskas iejaukšanās. Pacientus, kuriem 4. nedēļā novēroja iedarbību, novēroja līdz 12. nedēļai. Sekundārie mērķa kritēriji bija pacientu īpatsvars klīniskās remisijas fāzē 4. nedēļā (CDAI < 150) un klīniskā atbildes reakcija laika gaitā.

4. nedēļā pēc vienreizējas devas ievadīšanas 22/27 (81%) ar infliksimabu ārstētiem pacientiem, kas saņēma 5 mg/kg devu, novēroja klīnisku atbildes reakciju, salīdzinot ar 4/25 (16%) ar placebo ārstēto pacientu (p < 0,001). 4. nedēļā 13/27 (48%) ar infliksimabu ārstēto pacientu sasniedza arī klīnisku remisiju (CDAI < 150), salīdzinot ar 1/25 (4%) ar placebo ārstēto pacientu. Atbildes reakciju novēroja 2 nedēļu laikā, maksimumu – 4. nedēļā. Pēdējā novērojumā 12. nedēļā 13/27 (48%) ar infliksimabu ārstēto pacientu vēl arvien bija atbildes reakcija.

#### *Uzturošā terapija vidēji smagas un smagas, aktīvas Krona slimības gadījumā pieaugušajiem*

Atkārtotas infliksimaba infūzijas lietošanas efektivitāte tika pētīta 1 gada klīniskajā pētījumā (ACCENT I). Kopumā 573 pacienti ar aktīvu vidēji smagu vai smagu Krona slimību (CDAI  $\geq 220 \leq 400$ ) saņēma vienu 5 mg/kg infūziju 0. nedēļā. 178 no 580 iesaistītajiem pacientiem (30,7%) bija definēta smaga slimības pakāpe (CDAI > 300 un vienlaicīgi lietoti kortikosteroīdi un/vai imūnsupresanti), kas atbilst attiecīgajā indikācijā definētajai populācijai (skatīt 4.1. apakšpunktu). 2. nedēļā visi pacienti tika izvērtēti attiecībā uz klīnisko atbildes reakciju un randomizēti vienā no trijām terapijas grupām: placebo uzturošās terapijas grupā, 5 mg/kg uzturošās terapijas grupā un 10 mg/kg uzturošās terapijas grupā. Visas 3 grupas saņēma atkārtotas infūzijas 2., 6. nedēļā un ik pēc 8 nedēļām turpmāk.

No 573 randomizētajiem pacientiem 335 pacientiem (58%) novēroja klīnisko atbildes reakciju līdz 2. nedēļai. Šie pacienti tika klasificēti kā pacienti ar atbildes reakciju 2. nedēļā un tika iekļauti primārajā analīzē (skatīt 5. tabulu). Starp pacientiem, kuri tika klasificēti kā pacienti bez atbildes reakcijas 2. nedēļā, 32% (26/81) placebo uzturošās terapijas grupā un 42% (68/163) infliksimaba grupā klīnisko atbildes reakciju sasniedza līdz 6. nedēļai. Vēlāk nebija atšķirības starp grupām attiecībā uz pacientu ar vēlīnu atbildes reakciju skaitu.

Viens no primārajiem mērķa kritērijiem bija pacientu ar klīnisku remisiju (CDAI < 150) īpatsvars 30. nedēļā un laiks, kurā pacienti zaudēja atbildes reakciju uz terapiju līdz 54. nedēļai. Kortikosteroīdu devas pakāpeniska samazināšana bija atļauta pēc 6. nedēļas.

### 5. tabula

#### Ietekme uz atbildes reakcijas un remisijas rādītāju, dati no ACCENT I (pacienti, kuriem bija atbildes reakcija 2. nedēļā)

	ACCENT I (pacienti, kuriem bija atbildes reakcija 2. nedēļā)		
	Pacientu %		
	Placebo uzturošā terapija (n = 110)	Infliksimaba uzturošā terapija 5 mg/kg (n = 113) (p vērtība)	Infliksimaba uzturošā terapija 10 mg/kg (n = 112) (p vērtība)
Laika mediāna līdz atbildes reakcijas zaudēšanai līdz 54. nedēļai	19 nedēļas	38 nedēļas (0,002)	> 54 nedēļas (< 0,001)
<b>30. nedēļa</b>			
Klīniskā atbildes reakcija <sup>a</sup>	27,3	51,3 (< 0,001)	59,1 (< 0,001)
Klīniskā remisija	20,9	38,9 (0,003)	45,5 (< 0,001)
Remisija bez steroīdu lietošanas	10,7 (6/56)	31,0 (18/58) (0,008)	36,8 (21/57) (0,001)
<b>54. nedēļa</b>			
Klīniskā atbildes reakcija <sup>a</sup>	15,5	38,1 (< 0,001)	47,7 (< 0,001)
Klīniskā remisija	13,6	28,3 (0,007)	38,4 (< 0,001)
Ilgstoša remisija bez steroīdu lietošanas <sup>b</sup>	5,7 (3/53)	17,9 (10/56) (0,075)	28,6 (16/56) (0,002)

<sup>a</sup> CDAI samazināšanās  $\geq 25\%$  un  $\geq 70$  punktiem.

<sup>b</sup> CDAI < 150 30. un 54. nedēļā un nav saņemti kortikosteroīdi 3 mēnešus pirms 54. nedēļas pacientiem, kuri sākotnēji saņēma kortikosteroīdus.

Sākot ar 14. nedēļu pacientiem, kuriem bija atbildes reakcija uz ārstēšanu, bet kuriem vēlāk klīniskais ieguvums zuda, bija atļauts pāriet uz infliksimaba devu par 5 mg/kg lielāku nekā sākotnēji randomizētā deva. Astoņdesmit deviņi procenti (50/56) pacientu, kuri pēc 14. nedēļas zaudēja klīnisko atbildes reakciju, saņemot infliksimaba 5 mg/kg uzturošo terapiju, atguva atbildes reakciju, saņemot infliksimabu 10 mg/kg devā.

Infliksimaba uzturošās terapijas grupā, salīdzinot ar placebo uzturošās terapijas grupu, 30. un 54. nedēļās novēroja dzīves kvalitātes uzlabošanos, ar slimību saistītu hospitalizāciju biežuma un kortikosteroīdu lietošanas samazināšanos.

Infliksimabs ar vai bez AZA tika vērtēts randomizētā, dubultklā, aktīvā salīdzinājuma pētījumā (SONIC) 508 pieaugušiem pacientiem ar vidēji smagu vai smagu Krona slimību (CDAI  $\geq 220 \leq 450$ ), kuri iepriekš nebija ārstēti ar bioloģiskām zālēm un imūnsupresantiem un kuriem slimības ilguma mediāna bija 2,3 gadi. Sākotnējā stāvoklī 27,4% pacientu saņēma sistēmiskos kortikosteroīdus, 14,2% pacientu saņēma budezonīdu un 54,3% pacientu saņēma 5-ASA savienojumus. Pacienti tika randomizēti, lai saņemtu AZA monoterapiju, infliksimaba monoterapiju vai infliksimaba + AZA kombinēto terapiju. Infliksimabu ievadīja 5 mg/kg devā 0., 2. un 6. nedēļā un pēc tam ik pēc 8 nedēļām. AZA lietoja 2,5 mg/kg dienā.

Pētījuma primārais mērķa kritērijs bija klīniska remisija 26. nedēļā bez kortikosteroīdu lietošanas, kas tika definēta kā pacienti ar klīnisku remisiju (CDAI < 150), kas vismaz 3 nedēļas nebija lietojuši iekšķīgi sistēmiskos kortikosteroīdus (prednizonu vai līdzīgus) vai budezonīdu devā > 6 mg/dienā. Rezultāti norādīti 6. tabulā. Pacienti ar glotādas atveseļošanos īpatsvaru 26. nedēļā bija ievērojami lielāks infliksimaba + AZA kombinācijas grupā (43,9%,  $p < 0,001$ ) un infliksimaba monoterapijas grupās (30,1%,  $p = 0,023$ ), salīdzinot ar AZA monoterapijas grupu (16,5%).

## 6. tabula

### Pacientu procentuālais īpatsvars, kuri sasniedza klīnisku remisiju 26. nedēļā bez kortikosteroīdu lietošanas, SONIC

	AZA monoterapija	Infliksimaba monoterapija	Infliksimaba + AZA kombinētā terapija
<b>26. nedēļa</b>			
Visi randomizētie pacienti	30,0% (51/170)	44,4% (75/169) (p = 0,006)*	56,8% (96/169) (p < 0,001)*

\* p-vērtība katrai infliksimaba terapijas grupai, salīdzinot ar AZA monoterapiju.

Līdzīgas tendences klīniskas remisijas sasniegšanā bez kortikosteroīdu lietošanas novēroja 50. nedēļā. Turklāt, lietojot infliksimabu, novēroja dzīves kvalitātes uzlabošanu, nosakot pēc IBDQ.

#### Indukcijas terapija fistulas veidojošas, aktīvas Krona slimības gadījumā

Lietošanas efektivitāti vērtēja randomizētā, dubultmaskētā, placebo kontrolētā pētījumā 94 pacientiem ar fistulas veidojošu Krona slimību, kuriem fistulas bija vismaz 3 mēnešus. Trīsdesmit vienu no šiem pacientiem ārstēja ar 5 mg/kg infliksimaba. Aptuveni 93% pacientu iepriekš bija saņēmuši antibiotiku vai imūnsupresīvu terapiju.

Vienlaicīga stabila tradicionālās terapijas devu lietošana bija atļauta, un 83% pacientu turpināja saņemt vismaz vienu no šīm terapijām. Pacienti saņēma trīs devas vai nu placebo, vai infliksimaba 0., 2. un 6. nedēļā. Pacientus novēroja 26 nedēļas. Primārais mērķa kritērijs bija pacientu īpatsvars, kuriem bija klīniska atbildes reakcija, kas izteikta kā sākotnējo fistulu skaita, kas drenē, viegli uzspiežot, samazināšanās par  $\geq 50\%$  vismaz divās vizītēs pēc kārtas (ar 4 nedēļu starplaiku), bez lietoto zāļu devu palielināšanas vai ķirurģiskas iejaukšanās Krona slimības dēļ.

Sešdesmit astoņi procenti (21/31) ar infliksimabu ārstētu pacientu, kuri saņēma 5 mg/kg devu shēmu, bija klīniska atbildes reakcija, salīdzinot ar 26% (8/31) ar placebo ārstētu pacientu (p = 0,002). Laika mediāna līdz atbildes reakcijai ar infliksimabu ārstēto pacientu grupā bija 2 nedēļas. Atbildes reakcijas ilguma mediāna bija 12 nedēļas. Turklāt 55% ar infliksimabu ārstētu pacientu slēdzās visas fistulas, salīdzinot ar 13% ar placebo ārstētu pacientu (p = 0,001).

#### Uzturošā terapija fistulas veidojošas, aktīvas Krona slimības gadījumā

Pacientiem ar fistulas veidojošu Krona slimību atkārtotas infliksimaba infūzijas efektivitāte tika pētīta 1 gadu ilgā klīniskajā pētījumā (ACCENT II). Pavisam kopā 306 pacienti saņēma 3 devas 5 mg/kg infliksimaba 0., 2. un 6. nedēļā. Sākotnējā stāvoklī 87% pacientu bija starpenes fistula, 14% vēdera sienas fistula un 9% rektovagināla fistula. CDAI novērtējuma punktu mediāna bija 180 punkti. 14. nedēļā 282 pacientiem novērtēja klīnisko atbildes reakciju un viņus randomizēja placebo vai 5 mg/kg infliksimaba lietošanai ik pēc 8 nedēļām līdz 46. nedēļai.

Pacientiem, kuriem bija atbildes reakcija 14. nedēļā (195/282), tika analizēts primārais mērķa kritērijs, kas bija laiks no randomizācijas līdz klīniskās atbildes reakcijas zaudēšanai (skatīt 7. tabulu). Kortikosteroīdu devas pakāpeniska samazināšana bija atļauta pēc 6. nedēļas.

### 7. tabula

#### Ietekme uz atbildes reakcijas rādītāju, dati no ACCENT II (pacienti, kuriem bija atbildes reakcija 14. nedēļā)

	ACCENT II (pacienti, kuriem bija atbildes reakcija 14. nedēļā)		
	Placebo uzturošā terapija (n = 99)	Infliksimaba uzturošā terapija (5 mg/kg) (n = 96)	p-vērtība
Laika mediāna līdz atbildes reakcijas zaudēšanai līdz 54. nedēļai	14 nedēļas	> 40 nedēļas	< 0,001
<b>54. nedēļa</b>			
Atbildes reakcija attiecībā uz fistulu (%) <sup>a</sup>	23,5	46,2	0,001
Pilnīga atbildes reakcija attiecībā uz fistulu (%) <sup>b</sup>	19,4	36,3	0,009

<sup>a</sup> Drenējošos fistulu skaita samazināšanās par  $\geq 50\%$ , salīdzinot ar sākotnējo skaitu  $\geq 4$  nedēļu laikā.

<sup>b</sup> Nav nevienas drenējošas fistulas.

Sākot ar 22. nedēļu, pacientiem, kuriem bija atbildes reakcija uz ārstēšanu, bet kas vēlāk to zaudēja, atļāva pāriet uz atkārtotu aktīvu ārstēšanu ik pēc 8 nedēļām, lietojot par 5 mg/kg infliksimaba lielāku devu par sākotnēji randomizēto. 57% (12/21) no pacientiem infliksimaba 5 mg/kg grupā, kuriem terapiju nomainīja fistulas atbildes reakcijas zuduma dēļ pēc 22. nedēļas, bija atbildes reakcija uz atkārtotu ārstēšanu ar infliksimabu 10 mg/kg ik pēc 8 nedēļām.

Līdz 54. nedēļai nebija nozīmīgas atšķirības starp placebo grupas un infliksimaba grupas pacientiem attiecībā uz visu fistulu ilgstošu noslēgšanos, tādiem simptomiem kā proktalģija, abscesi un urīnceļu infekcija, vai arī ārstēšanas laikā jaunatklātām fistulām.

Uzturošā terapija ar infliksimabu ik pēc 8 nedēļām nozīmīgi samazināja ar slimību saistīto hospitalizāciju un operāciju skaitu, salīdzinot ar placebo. Turklāt tika novērota kortikosteroīdu lietošanas samazināšanās un dzīves kvalitātes uzlabošanās.

#### Čūlainais kolīts pieaugušajiem

Infliksimaba drošums un efektivitāte tika novērtēta divos randomizētos, dubultmaskētos, placebo kontrolētos klīniskajos pētījumos (ACT 1 un ACT 2), kuros piedalījās pieauguši pacienti ar vidēji smagu un smagu, aktīvu čūlaino kolītu (Meijo indekss 6 līdz 12; endoskopijas apakšrezultāts  $\geq 2$ ), kuriem bijusi nepietiekama atbildes reakcija uz tradicionālo terapiju [perorālu kortikosteroīdu lietošanu, aminosalicilātiem un/vai imūnmodulatoriem (6-MP, AZA)]. Vienlaicīgi bija atļauts lietot perorālos aminosalicilātus, kortikosteroīdus un/vai imūnmodulatorus stabilās devās. Abos pētījumos pacienti tika randomizēti, lai saņemtu vai nu placebo, infliksimabu 5 mg/kg vai infliksimabu 10 mg/kg 0., 2., 6., 14. un 22. nedēļā, un – ACT 1 30., 38. un 46. nedēļā. Kortikosteroīdu devas samazināšana bija atļauta pēc 8. nedēļas.

### 8. tabula

#### Ietekme uz klīnisko atbildes reakciju, klīnisko remisiju un glotādas sadzišanu 8. un 30. nedēļā. Kombinētās terapijas dati no ACT 1 un ACT 2

	Placebo	Infliksimabs		
		5 mg/kg	10 mg/kg	Kombinētā terapija
Randomizētie indivīdi	244	242	242	484
<b>Indivīdu procentuālais īpatsvars ar klīnisku atbildes reakciju un ilgstošu klīnisku atbildes reakciju</b>				
Klīniskā atbildes reakcija 8. nedēļā <sup>a</sup>	33,2%	66,9%	65,3%	66,1%
Klīniskā atbildes reakcija 30. nedēļā <sup>a</sup>	27,9%	49,6%	55,4%	52,5%
Ilgstoša atbildes reakcija (klīniskā atbildes reakcija gan 8. nedēļā, gan 30. nedēļā) <sup>a</sup>	19,3%	45,0%	49,6%	47,3%

	Placebo	Infliximabs		
		5 mg/kg	10 mg/kg	Kombinētā terapija
Randomizētie indivīdi	244	242	242	484
<b>Individu procentuālais īpatsvars ar klīnisku remisiju un ilgstošu remisiju</b>				
Klīniskā remisija 8. nedēļā <sup>a</sup>	10,2%	36,4%	29,8%	33,1%
Klīniskā remisija 30. nedēļā <sup>a</sup>	13,1%	29,8%	36,4%	33,1%
Ilgstoša remisija (remisija gan 8. nedēļā, gan 30. nedēļā) <sup>a</sup>	5,3%	19,0%	24,4%	21,7%
<b>Individu procentuālais īpatsvars ar gļotādas sadzīšanu</b>				
Gļotādas sadzīšana 8. nedēļā <sup>a</sup>	32,4%	61,2%	60,3%	60,7%
Gļotādas sadzīšana 30. nedēļā <sup>a</sup>	27,5%	48,3%	52,9%	50,6%

<sup>a</sup> p < 0,001, katrai infliksimaba terapijas grupai salīdzinājumā ar placebo.

Infliksimaba efektivitāte līdz 54. nedēļai tika novērtēta ACT 1 pētījumā.

Pēc 54 nedēļām klīniskā atbildes reakcija bija vērojama 44,9% pacientu kombinētajā infliksimaba terapijas grupā, turpretī placebo grupā klīniskā atbildes reakcija bija vērojama tikai 19,8% pacientu (p < 0,001). Klīniskā remisija un gļotādas atveseļošanās 54. nedēļā bija vērojama lielākai daļai pacientu kombinētajā infliksimaba terapijas grupā, salīdzinot ar placebo grupu (attiecīgi 34,6%, salīdzinot ar 16,5%, p < 0,001, un 46,1%, salīdzinot ar 18,2%, p < 0,001). Ilgstoša atbildes reakcija un ilgstoša remisija pēc 54. nedēļā lielākai daļai pacientu bija kombinētajā infliksimaba terapijas grupā, salīdzinot ar placebo grupu (attiecīgi 37,9%, salīdzinot ar 14,0%, p < 0,001; un 20,2%, salīdzinot ar 6,6%, p < 0,001).

Lielāka daļa pacientu kombinētajā infliksimaba terapijas grupā varēja pārtraukt lietot kortikosteroīdus, saglabājot klīnisku remisiju, salīdzinot ar placebo grupu, gan 30. nedēļā (22,3%, salīdzinot ar 7,2%, p ≤ 0,001, apvienotie ACT 1 un ACT 2 dati), gan 54. nedēļā (21,0%, salīdzinot ar 8,9%, p = 0,022, ACT 1 dati).

ACT 1 un ACT 2 pētījumu un to pagarinājumu apvienoto datu analīze, kas veikta no sākotnējā stāvokļa līdz 54. nedēļai, uzrādīja ar čūlaino kolītu saistīto hospitalizāciju un ķirurģisko procedūru samazināšanos, lietojot infliksimabu. Ar čūlaino kolītu saistīto hospitalizācijas gadījumu skaits bija nozīmīgi mazāks ārstēšanas grupās, kurās lietoja 5 un 10 mg/kg infliksimaba, nekā placebo grupā (vidējais hospitalizāciju skaits uz 100 pacientgadiem: 21 un 19, salīdzinot ar 40 placebo grupā; attiecīgi p = 0,019 un p = 0,007). Ar čūlaino kolītu saistīto ķirurģisko procedūru skaits arī bija mazāks ārstēšanās grupās, kurās lietoja 5 un 10 mg/kg infliksimaba, nekā placebo grupā (vidējais ķirurģisku procedūru skaits uz 100 pacientgadiem: 22 un 19, salīdzinot ar 34; attiecīgi p = 0,145 un p = 0,022).

Pacientu īpatsvars, kuriem tika veikta kolektomija jebkurā laikā 54 nedēļu periodā pēc pētāmo zāļu pirmās infūzijas, tika iegūts un apkopots no ACT 1 un ACT 2 pētījumiem un to pagarinājumiem. Grupā, kura lietoja 5 mg/kg infliksimaba (28/242 vai 11,6% [N.S.]), un grupā, kura lietoja 10 mg/kg infliksimaba (18/242 vai 7,4% [p = 0,011]), kolektomija tika veikta mazākam skaitam pacientu nekā placebo grupā (36/244; 14,8%).

Kolektomijas sastopamības samazināšanos pārbaudīja arī citā randomizētā, dubultmaskētā pētījumā (C0168Y06) hospitalizētiem pacientiem (n = 45) ar vidēji smagu vai smagu, aktīvu čūlaino kolītu, kad netika novērota atbildreakcija pēc intravenozas kortikosteroīdu lietošanas, un kura gadījumā tādēļ bija lielāks kolektomijas risks. Nozīmīgi mazāk kolektomijas gadījumu bija infūzijas pētījuma 3 mēnešos pacientiem, kuri saņēma vienu 5 mg/kg infliksimaba devu, salīdzinot ar pacientiem, kuri saņēma placebo (attiecīgi 29,2%, salīdzinot ar 66,7%, p = 0,017).

ACT 1 un ACT 2 pētījumos infliksimabs uzlaboja dzīves kvalitāti, ko apstiprināja statistiski nozīmīga uzlabošanās abos slimībai specifiskos rādītājos, IBDQ, un vispārējā 36 punktu īsās SF-36 anketas vērtējumā.

#### *Ankilozējošais spondilīts pieaugušajiem*

Infliksimaba efektivitāti un lietošanas drošums ir vērtēts divos daudzcentru, dubultmaskētos, placebo kontrolētos pētījumos pacientiem ar aktīvu ankilozējošo spondilītu, kura smaguma pakāpe pēc *Bath*

ankilozējošā spondilīta slimības aktivitātes indeksa (BASDAI) ir  $\geq 4$ , un muguras sāpēm, kuru smaguma pakāpe pēc 10 punktu skalas ir  $\geq 4$ .

Pirmajā pētījumā (P01522), kurā bija 3 mēnešus ilga dubultmaskētā fāze, 70 pacienti 0., 2. un 6. nedēļā saņēma vai nu infliksimabu (5 mg/kg), vai placebo (katrā grupā bija 35 pacienti). 12. nedēļā placebo grupas pacienti uzsāka infliksimaba lietošanu (5 mg/kg) ik pēc 6 nedēļām līdz pētījuma 54. nedēļai. Pēc pētījuma pirmā gada beigām 53 pacienti līdz 102. nedēļai turpināja savu dalību pētījuma nemaskētajā pagarinājuma fāzē.

Otrajā klīniskajā pētījumā (ASSERT) 279 pacienti tika randomizēti, lai saņemtu vai nu placebo (1. grupa, n = 78), vai 5 mg/kg infliksimaba (2. grupa, n = 201), ko ievadīja 0., 2. un 6. nedēļā, kā arī ik pēc 6 nedēļām līdz pētījuma 24. nedēļai. Pēc tam visi pētījuma dalībnieki ik pēc 6 nedēļām līdz pētījuma 96. nedēļai turpināja saņemt infliksimabu. 1. grupa saņēma 5 mg/kg infliksimaba. 2. grupā pacienti, kuru vērtējums pēc BASDAI bija vismaz  $\geq 3$  divos apmeklējumos pēc kārtas, sākot ar infūziju 36. nedēļā un pēc tam līdz pētījuma 96. nedēļai saņēma 7,5 mg/kg infliksimaba ik pēc 6 nedēļām.

ASSERT pētījumā simptomu un pazīmju uzlabošanos novēroja jau 2. nedēļā. 24. nedēļā placebo grupā pacientu skaits, kuri sasniedza ASAS 20 atbildes reakciju, bija 15 no 78 (19%), bet grupā, kas saņēma 5 mg/kg infliksimaba, tas bija 123 no 201 (61%) ( $p < 0,001$ ). 2. grupā bija 95 pētījuma dalībnieki, kuri turpināja saņemt 5 mg/kg devas ik pēc 6 nedēļām. 102. nedēļā terapiju ar infliksimabu joprojām saņēma 80 pētījuma dalībnieki, no kuriem 71 (89%) sasniedza ASAS 20 atbildes reakciju.

Arī P01522 pētījumā simptomu un pazīmju uzlabošanos novēroja jau 2. nedēļā. 12. nedēļā placebo grupā pacientu skaits, kuri sasniedza BASDAI 50 atbildes reakciju, bija 3 no 35 (9%), bet grupā, kas saņēma 5 mg/kg devas, tas bija 20 no 35 (57%) ( $p < 0,01$ ). 53 pētījuma dalībnieki turpināja saņemt 5 mg/kg devas ik pēc 6 nedēļām. 102. nedēļā terapiju ar infliksimabu joprojām saņēma 49 pētījuma dalībnieki, no kuriem 30 (61%) sasniedza BASDAI 50 atbildes reakciju.

Abos pētījumos ievērojami uzlabojās pacientu fiziskās funkcijas un dzīves kvalitāte, kas tika noteikta pēc BASFI, kā arī pēc SF-36 fizisko parametru vērtējuma.

#### *Psoriātiskais artrīts pieaugušajiem*

Efektivitāti un drošumu novērtēja divos daudzcentru, dubultmaskētos, placebo kontrolētos pētījumos pacientiem ar aktīvu psoriātisko artrītu.

Pirmajā klīniskajā pētījumā (IMPACT) infliksimaba efektivitāti un drošumu pētīja 104 pacientiem ar aktīvu poliartikulāru psoriātisko artrītu. 16 nedēļu dubultmaskētās pētījuma fāzes laikā pacienti saņēma vai nu 5 mg/kg infliksimaba devu, vai placebo 0., 2., 6. un 14. nedēļā (katrā grupā bija 52 pacienti). Sākot ar 16. nedēļu placebo pacientiem uzsāka infliksimaba terapiju, un visi pacienti attiecīgi saņēma 5 mg/kg infliksimaba devu ik pēc 8. nedēļām līdz 46. nedēļai. Pēc pirmā pētījuma gada 78 pacienti turpināja dalību atklātā pagarinājumā līdz 98. nedēļai.

Otrajā klīniskajā pētījumā (IMPACT 2) infliksimaba efektivitāti un drošumu pētīja 200 pacientiem ar aktīvu psoriātisko artrītu ( $\geq 5$  pietūkušas locītavas un  $\geq 5$  jutīgas locītavas). 46% pacientu turpināja lietot stabilu metotreksāta devu ( $\leq 25$  mg nedēļā). 24 nedēļas ilgajā dubultmaskētajā fāzē pacienti saņēma vai nu 5 mg/kg infliksimaba, vai placebo 0., 2., 6., 14. un 22. nedēļā (100 pacienti katrā grupā). 16. nedēļā 47 ar placebo ārstētie pacienti ar uzlabošanos  $< 10\%$ , salīdzinot ar sākotnējo stāvokli, attiecībā uz pietūkušajām un jutīgajām locītavām pārgāja uz infliksimaba indukcijas terapiju (agrīna maiņa). 24. nedēļā visi ar placebo ārstētie pacienti pārgāja uz infliksimaba indukcijas terapiju. Visi pacienti turpināja lietot zāles līdz 46. nedēļai.

Galvenie IMPACT un IMPACT 2 efektivitātes rezultāti ir parādīti 9. tabulā.

**9. tabula**  
**Ietekme uz ACR un PASI IMPACT un IMPACT 2 pētījumos**

	IMPACT			IMPACT 2*		
	Placebo (16. nedēļa)	Infliksimabs (16. nedēļa)	Infliksimabs (98. nedēļa)	Placebo (24. nedēļa)	Infliksimabs (24. nedēļa)	Infliksimabs (54. nedēļa)
Randomizēto pacientu skaits	52	52	N/P <sup>a</sup>	100	100	100
ACR atbildes reakcija (% pacientu)						
N	52	52	78	100	100	100
ACR20 atbildes reakcija*	5(10%)	34 (65%)	48 (62%)	16 (16%)	54 (54%)	53 (53%)
ACR50 atbildes reakcija*	0(0%)	24 (46%)	35 (45%)	4 (4%)	41(41%)	33 (33%)
ACR70 atbildes reakcija*	0(0%)	15 (29%)	27 (35%)	2 (2%)	27 (27%)	20 (20%)
PASI atbildes reakcija (% pacientu) <sup>b</sup>						
N				87	83	82
PASI 75 atbildes reakcija**				1 (1%)	50 (60%)	40 (48,8%)

\* ITT-analizē pacienti, par kuriem nebija datu, tika iekļauti kā pacienti bez atbildes reakcijas.

<sup>a</sup> IMPACT pētījuma 98. nedēļas dati ietver gan pacientus, kas pārgājuši no placebo lietošanas, gan infliksimaba lietotājus, kas iesaistījās atklātā pētījuma pagarinājumā.

<sup>a</sup> Pamatojoties uz pacientiem ar PASI  $\geq 2,5$  sākotnējā stāvoklī IMPACT pētījumā un pacientiem ar  $\geq 3\%$  BSA psoriātisku ādas bojājumu sākotnējā stāvoklī IMPACT 2 pētījumā.

\*\* PASI 75 atbildes reakcija IMPACT nav ietverta mazā N dēļ;  $p < 0,001$  infliksimabam salīdzinājumā ar placebo 24. nedēļā IMPACT 2 pētījumā.

IMPACT un IMPACT 2 pētījumā klīnisko atbildes reakciju novēroja jau 2. nedēļā un tā saglabājās attiecīgi līdz 98. un 54. nedēļai. Efektivitāte pierādīta gan lietojot vienlaicīgi ar metotreksātu, gan atsevišķi. Ar infliksimabu ārstētiem pacientiem novēroja psoriātiskā artrīta raksturīgāko perifērās aktivitātes rādītāju (tādu kā pietūkušas locītavas, sāpīgo/jutīgo locītavu skaits, daktilīts, un entezopātijas pazīmes) samazināšanos.

Rentgenoloģiskās izmaiņas izvērtēja IMPACT 2. Plaukstu un pēdu rentgenogrammas tika veiktas uzsākot dalību pētījumā, 24. un 54. nedēļā. Infliksimaba lietošana samazināja perifēro locītavu bojājumu progresēšanas rādītāju, salīdzinot ar placebo terapiju, 24. nedēļā nosakot mērķa kritēriju, kas bija kopējā modificētā vdH-S novērtējuma punktu skaita izmaiņas no sākotnējā stāvokļa (vidējais  $\pm$  SN novērtējuma punktu skaits bija  $0,82 \pm 2,62$  placebo grupā, salīdzinot ar  $-0,70 \pm 2,53$  infliksimaba grupā,  $p < 0,001$ ). Infliksimaba grupā vidējās kopējā modificētā vdH-S novērtējuma punktu skaita izmaiņas saglabājās zem 0 54. nedēļā.

Ar infliksimabu ārstētiem pacientiem novēroja arī nozīmīgu fizisko funkciju uzlabošanos, vērtējot pēc HAQ. Nozīmīgu ar veselību saistītas dzīves kvalitātes uzlabošanos konstatēja arī nosakot pēc SF-36 fiziskās un psihiskās komponentes kopējā novērtējuma punktu skaita IMPACT 2 pētījumā.

#### *Psoriāze pieaugušajiem*

Infliksimaba efektivitāti novērtēja divos daudzcentru, randomizētos, dubultmaskētos pētījumos: SPIRIT un EXPRESS. Pacientiem abos pētījumos bija *psoriasis vulgaris* (ķermeņa virsmas laukums [Body Surface Area, BSA]  $\geq 10\%$  un psoriāzes laukuma un smaguma pakāpes indeksa [Psoriasis Area and Severity Index, PASI] vērtējums  $\geq 12$ ). Primārais mērķa kritērijs abos pētījumos bija pacientu procentuālais īpatsvars, kuri sasniedza PASI uzlabošanos par  $\geq 75\%$  10. nedēļā, salīdzinot ar sākotnējo stāvokli.

SPIRIT pētījumā vērtēja infliksimaba indukcijas terapijas efektivitāti 249 pacientiem ar *psoriasis vulgaris*, kas iepriekš bija saņēmuši PUVA vai sistēmisku terapiju. Pacienti saņēma 3 vai 5 mg/kg infliksimaba vai placebo infūzijas 0., 2. un 6. nedēļā. Pacienti ar PGA novērtējuma punktu skaitu  $\geq 3$  bija piemēroti to pašu zāļu papildu infūzijai 26. nedēļā.

SPIRIT pētījumā pacientu īpatsvars, kuri sasniedza PASI 75 atbildes reakciju 10. nedēļā, bija 71,7% 3 mg/kg infliksimaba grupā, 87,9% 5 mg/kg infliksimaba grupā un 5,9% placebo grupā ( $p < 0,001$ ). 26. nedēļā (20 nedēļas pēc pēdējās indukcijas devas), 30% pacientu 5 mg/kg grupā un 13,8% pacientu 3 mg/kg grupā novēroja PASI 75 atbildreakciju. Laikā no 6. līdz 26. nedēļai psoriāzes simptomi pakāpeniski atjaunojās ar laika mediānu līdz slimības recidīvam  $> 20$  nedēļas. Rikošeta efektu nenovēroja.



EXPRESS pētījumā novērtēja infliksimaba indukcijas terapijas un uzturošās terapijas efektivitāti 378 pacientiem ar *psoriasis vulgaris*. Pacienti saņēma 5 mg/kg infliksimaba vai placebo infūzijas 0., 2. un 6. nedēļā, kam sekoja uzturošā terapija ik pēc 8 nedēļām līdz 22. nedēļai placebo grupā un līdz 46. nedēļai infliksimaba grupā. 24. nedēļā placebo grupa pārgāja uz infliksimaba indukcijas terapiju (5 mg/kg), kam sekoja infliksimaba uzturošā terapija (5 mg/kg). Nagu psoriāzi novērtēja, izmantojot Nagu psoriāzes smaguma pakāpes indeksu (*Nail Psoriasis Severity Index (NAPSI)*). Iepriekšēju terapiju ar PUVA, metotreksātu, ciklosporīnu vai acitretīnu bija saņēmuši 71,4% pacientu, kaut gan viņiem noteikti nebija jābūt rezistentiem pret terapiju. Galvenie rezultāti ir norādīti 10. tabulā. Ar infliksimabu ārstētiem pacientiem nozīmīgas PASI 50 atbildes reakcijas novēroja jau 1. vizītē (2. nedēļā) un PASI 75 atbildes reakciju – 2. vizītē (6. nedēļā). Pacientu apakšgrupai, kas iepriekš bija pakļauti sistēmiskai terapijai, iedarbība bija līdzīga kā vispārējā pētījuma populācijā.

**10. tabula**  
**PASI atbildes reakcijas, PGA atbildes reakcijas un pacientu procentuālais īpatsvars, kuriem visi nagi tika izārstēti 10., 24. un 50. nedēļā. EXPRESS**

	Placebo → infliksimabs 5 mg/kg (24. nedēļā)	Infliksimabs 5 mg/kg
<b>10. nedēļa</b>		
N	77	301
≥ 90% uzlabošanās	1 (1,3%)	172 (57,1%) <sup>a</sup>
≥ 75% uzlabošanās	2 (2,6%)	242 (80,4%) <sup>a</sup>
≥ 50% uzlabošanās	6 (7,8%)	274 (91,0%)
PGA nav (0) vai minimāla (1)	3 (3,9%)	242 (82,9%) <sup>ab</sup>
PGA nav (0), minimāla (1) vai neliela (2)	14 (18,2%)	275 (94,2%) <sup>ab</sup>
<b>24. nedēļa</b>		
N	77	276
≥ 90% uzlabošanās	1 (1,3%)	161 (58,3%) <sup>a</sup>
≥ 75% uzlabošanās	3 (3,9%)	227 (82,2%) <sup>a</sup>
≥ 50% uzlabošanās	5 (6,5%)	248 (89,9%)
PGA nav (0) vai minimāla (1)	2 (2,6%)	203 (73,6%) <sup>a</sup>
PGA nav (0), minimāla (1) vai neliela (2)	15 (19,5%)	246 (89,1%) <sup>a</sup>
<b>50. nedēļa</b>		
N	68	281
≥ 90% uzlabošanās	34 (50,0%)	127 (45,2%)
≥ 75% uzlabošanās	52 (76,5%)	170 (60,5%)
≥ 50% uzlabošanās	61 (89,7%)	193 (68,7%)
PGA nav (0) vai minimāla (1)	46 (67,6%)	149 (53,0%)
PGA nav (0), minimāla (1) vai neliela (2)	59 (86,8%)	189 (67,3%)
<b>Visi nagi pilnībā atjaunoti<sup>c</sup></b>		
10. nedēļa	1/65 (1,5%)	16/235 (6,8%)
24. nedēļa	3/65 (4,6%)	58/223 (26,0%) <sup>a</sup>
50. nedēļa	27/64 (42,2%)	92/226 (40,7%)

<sup>a</sup> p < 0,001, katrai infliksimaba terapijas grupai, salīdzinot ar kontroles grupu.

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

<sup>c</sup> Analīze pamatojas uz pētāmām personām ar nagu psoriāzi sākotnējā stāvoklī (81,8% pētāmo personu). Vidējais NAPSI novērtējuma punktu skaits sākotnējā stāvoklī bija 4,6 infliksimaba un 4,3 placebo grupā.

Nozīmīgu uzlabošanos salīdzinājumā ar sākotnējiem rādītājiem novēroja DLQI (p < 0,001), kā arī fiziskās un garīgās komponentes novērtējuma punktu skaitā SF36 (p < 0,001 katras komponentes salīdzinājumam).

#### Pediātriskā populācija

*Krona slimība bērniem (vecumā no 6 līdz 17 gadiem)*

REACH pētījumā 112 pacientiem (no 6 līdz 17 gadu vecumam, vecuma mediāna 13,0 gadi) ar vidēji smagu un smagu, aktīvu Krona slimību (pediātriskā CDAI mediāna bija 40) un nepietiekamu

atbildreakciju uz tradicionālo terapiju 0., 2. un 6. nedēļā saņēma 5 mg/kg infliksimaba. Visiem pacientiem bija jālieto stabila 6-MP, AZA vai MTX deva (35% pacientu sākotnējā stāvoklī lietoja arī kortikosteroīdus). Pacientus, kuriem 10. nedēļā pēc pētnieka vērtējuma bija klīniskā atbildes reakcija, randomizēja, un viņi kā uzturošo terapiju saņēma 5 mg/kg infliksimaba ik pēc 8 nedēļām vai ik pēc 12 nedēļām. Ja uzturošās terapijas laikā atbildes reakcijas uz terapiju izzuda, bija atļauta pāreja uz lielākas devas lietošanu (10 mg/kg) un/vai īsāku starplaiku starp devām (ik pēc 8 nedēļām). Trīsdesmit diviem (32) vērtējamiem pediatriem pacientiem terapija tika mainīta (9 dalībniekiem uzturošās terapijas grupā, kur zāles tika ievadītas ik pēc 8 nedēļām, un 23 dalībniekiem uzturošās terapijas grupā, kur zāles tika ievadītas ik pēc 12 nedēļām). Pēc terapijas maiņas divdesmit četriem no šiem pacientiem (75,0%) atjaunojās klīniskā atbildes reakcija uz terapiju.

Pētāmo personu īpatsvars, kuriem 10. nedēļā bija radusies klīniskā atbildes reakcija, bija 88,4% (99/112). To pētījuma dalībnieku īpatsvars, kuriem 10. nedēļā bija panākta klīniska remisija, bija 58,9% (66/112).

Pētījuma 30. nedēļā pētījuma dalībnieku īpatsvars, kuriem bija radusies klīniska remisija, bija lielāks ik pēc 8 nedēļām lietojamās uzturošās terapijas grupā (59,6%, 31/52) nekā ik pēc 12 nedēļām lietojamās uzturošās terapijas grupā (35,3%, 18/51;  $p = 0,013$ ). Pētījuma 54. nedēļā ik pēc 8 nedēļām un ik pēc 12 nedēļām lietojamās uzturošās terapijas grupās šis rādītājs bija attiecīgi 55,8% (29/52) un 23,5% (12/51) ( $p < 0,001$ ).

Datus par fistulām ieguva no PCDAI novērtējuma skalas. No 22 pētījuma dalībniekiem, kuriem sākotnējā stāvoklī bija fistulas, apvienotajā ik pēc 8 nedēļām un ik pēc 12 nedēļām lietojamās uzturošās terapijas grupā pētījuma 10., 30. un 54. nedēļā pilnīga fistulu atbildes reakcija bija panākta attiecīgi 63,6% (14/22), 59,1% (13/22) un 68,2% (15/22) pacientu.

Bez tam, salīdzinot ar sākotnējo stāvokli, tika novērota statistiski un klīniski nozīmīga dzīves kvalitātes uzlabošanās, auguma palielināšanās, kā arī nozīmīga kortikosteroīdu lietošanas samazināšanās.

#### *Čūlainais kolīts bērniem (no 6 līdz 17 gadiem)*

Infliksimaba drošumu un efektivitāti novērtēja daudzcentru, randomizētā, atklātā, paralēlu grupu klīniskajā pētījumā (C0168T72) 60 pediatriem pacientiem vecumā no 6 līdz 17 gadiem vecuma mediāna 14,5 gadi) ar vidēji smagu un smagu, aktīvu čūlaino kolītu (Meijo indekss no 6 līdz 12; endoskopsijas apakšrezultāts  $\geq 2$ ), kuriem bijusi nepietiekama atbildes reakcija uz tradicionālo terapiju. Sākotnējā stāvoklī 53% pacientu terapijā saņēma imūnmodulatorus (6-MP, AZA un/vai MTX) un 62% pacientu saņēma kortikosteroīdus. Imūnmodulatoru lietošanas pārtraukšana un kortikosteroīdu devas samazināšana bija atļauta pēc 0. nedēļas.

Visi pacienti saņēma indukcijas terapiju ar 5 mg/kg infliksimaba 0., 2. un 6. nedēļā. Pacienti, kuriem nebija atbildes reakcijas uz infliksimabu 8. nedēļā ( $n = 15$ ), turpmāk nesaņēma zāles un tika iekļauti drošuma novērošanā. 8. nedēļā 45 pacienti tika randomizēti un kā uzturošās terapijas shēmu saņēma 5 mg/kg infliksimaba vai nu ik pēc 8 nedēļām, vai ik pēc 12 nedēļām.

Pacientu ar klīnisku atbildes reakciju 8. nedēļā īpatsvars bija 73,3% (44/60). Klīniskā atbildes reakcija 8. nedēļā bija līdzīga pacientiem ar vienlaicīgu imūnmodulatoru lietošanu sākotnējā stāvoklī vai bez tās. Klīniskā remisija 8. nedēļā bija 33,3% (17/51) pacientu, novērtējot pēc pediatrikā čūlainā kolīta aktivitātes indeksa (PUCAI – *Paediatric Ulcerative Colitis Activity Index*).

54. nedēļā pacientu ar klīnisku remisiju īpatsvars, novērtējot pēc PUCAI indeksa, bija 38% (8/21) pacientiem, kuri saņēma infūziju ik pēc 8 nedēļām uzturošās terapijas grupā un 18% (4/22) pacientiem, kuri saņēma infūziju ik pēc 12 nedēļām uzturošās terapijas grupā. Attiecībā uz pacientiem, kuri sākotnējā stāvoklī saņēma kortikosteroīdus, pacientu ar remisiju, kuri nesaņēma kortikosteroīdus 54. nedēļā un kuri saņēma infūziju reizi 8 nedēļās balstterapijas grupā, īpatsvars bija 38,5% (5/13) un 0% (0/13) pacientu, kuri saņēma infūziju ik pēc 12 nedēļām uzturošās terapijas grupā.

Šajā pētījumā 12–17 gadu vecuma grupā bija vairāk pacientu nekā 6–11 gadu vecuma grupā (45/60, salīdzinot ar 15/60). Lai gan pacientu skaits katrā apakšgrupā ir pārāk mazs, lai izdarītu jebkādas galīgos secinājumus par vecuma ietekmi, jaunākajā pacientu grupā bija vairāk pacientu, kuriem tika palielināta deva vai pārtraukta terapija sakarā ar nepietiekošu efektivitāti.

## Citas pediatrikās indikācijas

Eiropas Zāļu aģentūra atbrīvojusi no pienākuma iesniegt pētījumu rezultātus atsauces zālēm, kas satur infliksimabu, visās pediatrikās populācijas apakšgrupās reimatoīdā artrīta, juvenilā idiopātiskā artrīta, psoriātiskā artrīta, ankilozējošā spondilīta, psoriāzes un Krona slimības indikācijām (informāciju par lietošanu bērniem skatīt 4.2. apakšpunktā).

### **5.2. Farmakokinētiskās īpašības**

Vienreizējas 1, 3, 5, 10 vai 20 mg/kg infliksimaba intravenozas infūzijas izraisīja devai proporcionālu maksimālās koncentrācijas serumā ( $C_{max}$ ) un laukuma zem koncentrācijas un laika līknes (AUC) palielināšanos. Izklīdes tilpums līdzsvara koncentrācijā mediāna  $V_d$  3,0–4,1 litri) nebija atkarīgs no ievadītās devas un norādīja, ka infliksimabs galvenokārt izplatās vaskulārā daļā. Farmakokinētikas atkarību no laika nenovēroja. Infliksimaba eliminācijas ceļi nav noskaidroti. Urīnā netika atrasts neizmainīts infliksimabs. Reimatoīdā artrīta pacientiem nenovēroja nozīmīgu vecuma vai ķermeņa masas ietekmi uz klīrensu vai izklīdes tilpumu. Infliksimaba farmakokinētika gados vecākiem pacientiem nav pētīta. Pētījumi pacientiem ar aknu un nieru darbības traucējumiem nav veikti.

Lietojot vienreizējas 3, 5 vai 10 mg/kg devas,  $C_{max}$  mediāna bija attiecīgi 77, 118 un 227 mikrogrami/ml. Terminālā eliminācijas pusperioda mediāna, lietojot šādas devas, bija robežās no 8 līdz 9,5 dienām. Lielākajai daļai pacientu infliksimabu varēja noteikt asins serumā vismaz 8 nedēļas pēc ieteicamās vienreizējās devas 5 mg/kg ievadīšanas Krona slimības gadījumā un uzturošās terapijas 3 mg/kg devas ievadīšanas ik pēc 8 nedēļām reimatoīdā artrīta gadījumā.

Atkārtota infliksimaba ievadīšana (5 mg/kg 0., 2. un 6. nedēļā fistulas veidojošās Krona slimības gadījumā, 3 vai 10 mg/kg ik pēc 4 vai 8 nedēļām reimatoīdā artrīta gadījumā) pēc 2. devas izraisīja nelielu infliksimaba uzkrāšanos serumā. Pēc tam netika novērota klīniski nozīmīga infliksimaba uzkrāšanās. Lielākajai daļai pacientu ar fistulas veidojošo Krona slimību infliksimabs tika konstatēts asins serumā 12 nedēļas (diapazons 4–28 nedēļas) pēc terapijas kursa.

## Pediatrikās populācija

Populācijas farmakokinētikas datu analīze, pamatojoties uz datiem, kas iegūti no pacientiem ar čūlaino kolītu (N = 60) un Krona slimību (N = 112), juvenīlo reimatoīdo artrītu (N = 117) un Kavasaki slimību (N = 16) kopējā vecuma diapazonā no 2 mēnešiem līdz 17 gadiem, liecināja, ka infliksimaba iedarbība bija nelineāri atkarīga no ķermeņa masas. Pēc 5 mg/kg infliksimaba ievadīšanas ik pēc 8 nedēļām prognozētā infliksimaba iedarbības mediāna līdzsvara koncentrācijā (laukums zem koncentrācijas-laika līknes līdzsvara koncentrācijā,  $AUC_{ss}$ ) pediatrikiem pacientiem vecumā no 6 gadiem līdz 17 gadiem bija par apmēram 20% zemāka nekā prognozētā zāļu iedarbības mediāna līdzsvara koncentrācijā pieaugušajiem.  $AUC_{ss}$  mediāna bērniem vecumā no 2 gadiem līdz mazāk nekā 6 gadiem tika prognozēts par aptuveni 40% mazāka nekā pieaugušajiem, kaut gan pacientu skaits, uz kura pamata veikts šis aprēķins, ir ierobežots.

### **5.3. Preklīniskie dati par drošumu**

Infliksimabs neveido krusteniskas reakcijas ar citu sugu, izņemot cilvēka un šimpanzes,  $TNF_{\alpha}$ . Tādēļ standarta preklīnisko datu par infliksimaba lietošanas drošumu nav daudz. Attīstības toksicitātes pētījumos ar pelēm, izmantojot analogas anti- $TNF_{\alpha}$  vielas, kas selektīvi inhibē peles  $TNF_{\alpha}$  funkcionālo aktivitāti, nenovēroja ne toksicitāti mātei, ne embriotoksicitāti, ne teratogenitāti. Fertilitātes un vispārējās reproduktīvās funkcijas pētījumos grūsnu peļu skaits samazinājās pēc šo pašu analogo anti- $TNF_{\alpha}$  vielu ievadīšanas. Nav zināms, vai to izraisīja ietekme uz tēviņiem un/vai mātītēm. 6 mēnešu atkārtotu devu toksicitātes pētījumā pelēm, lietojot tās pašas analogās peļu anti- $TNF_{\alpha}$  anti- $TNF_{\alpha}$  vielas, novēroja kristāliskus nosēdumus dažu peļu tēviņu acu lēcu kapsulās. Specifiski oftalmoloģiski izmeklējumi pacientiem, lai noskaidrotu šīs atrades nozīmi cilvēkiem, nav veikti.

Ilgtermiņa pētījumi, lai noskaidrotu infliksimaba kancerogēno iedarbību, nav veikti. Pētījumos ar pelēm ar  $TNF_{\alpha}$  deficītu, tās pakļaujot zināmu audzēju ierosinātāju un/vai veicinātāju iedarbībai, audzēju skaita palielināšanos nenovēroja.

## **6. FARMACEITISKĀ INFORMĀCIJA**

### **6.1. Palīgvielu saraksts**

Saharoze  
Polisorbāts 80 (E 433)  
Nātrija dihidrogēnfosfāta monohidrāts (pH pielāgošanai)  
Nātrija hidrogēnfosfāta heptahidrāts (pH pielāgošanai)

### **6.2. Nesaderība**

Saderības pētījumu trūkuma dēļ šīs zāles nedrīkst sajaukt (lietot maisījumā) ar citām zālēm.

### **6.3. Uzglabāšanas laiks**

Pirms sagatavošanas

4 gadi 2 °C–8 °C temperatūrā.

Flixabi var glabāt līdz 25 °C temperatūrai vienu laika posmu ne ilgāk par 6 mēnešiem, taču nepārsniedzot oriģinālo derīguma termiņu. Jaunais derīguma termiņš jāuzraksta uz kastītes. Pēc izņemšanas no ledusskapja Flixabi nedrīkst likt tajā atpakaļ glabāšanai.

Pēc sagatavošanas un atšķaidīšanas

Lietošanai atšķaidītā šķīduma ķīmiskā un fizikālā stabilitāte ir pierādīta līdz 34 dienām 2 °C–8 °C temperatūrā un vēl 24 stundas 25 °C temperatūrā pēc izņemšanas no ledusskapja. No mikrobioloģiskā viedokļa infūziju šķīdums jāievada nekavējoties, par tā uzglabāšanas laiku un apstākļiem pirms lietošanas ir atbildīgs lietotājs, un tam parasti nevajadzētu būt ilgākam par 24 stundām 2 °C–8 °C temperatūrā, ja vien sagatavošana/atšķaidīšana veikta kontrolētos un validētos aseptiskos apstākļos.

### **6.4. Īpaši uzglabāšanas nosacījumi**

Uzglabāt ledusskapī (2 °C–8 °C).

Uzglabāšanas nosacījumus līdz 25 °C temperatūrai pirms zāļu sagatavošanas skatīt 6.3. apakšpunktā.

Uzglabāšanas nosacījumus pēc zāļu sagatavošanas skatīt 6.3. apakšpunktā.

### **6.5. Iepakojuma veids un saturs**

1. klases stikla flakons ar gumijas aizbāzni un gofrētu alumīnija vāciņu, ko pārklāj plastmasas vāciņš.

Flixabi ir pieejams iepakojumos, kas satur 1, 2, 3, 4 vai 5 flakonu(-us).

Visi iepakojuma lielumi tirgū var nebūt pieejami.

### **6.6. Īpaši norādījumi atkritumu likvidēšanai un citi norādījumi par rīkošanos**

1. Aprēķiniet devu un nepieciešamo Flixabi flakonu skaitu. Katrā Flixabi flakonā ir 100 mg infliksimaba. Aprēķiniet kopējo nepieciešamo sagatavotā Flixabi šķīduma tilpumu.
2. Katra Flixabi flakona saturu izšķīdiniet 10 ml ūdens injekcijām aseptiskos apstākļos, izmantojot šļirci ar 21. izmēra (0,8 mm) vai tievāku adatu. Noņemiet no flakona vāciņu un notīriet virsmu ar 70% spirta salveti. Caur gumijas korķīša centru ieduriet šļirces adatu flakonā un virziet injekciju

ūdens strūklu pret flakona stikla sienīņu. Viegli pavirpiniet flakonu, lai liofilizētais pulveris izšķīst. Izvairieties no ilgstošas vai enerģiskas kratīšanas. NEKRATIET. Parasti šķīdums sagatavošanas laikā putojas. Atstājiet sagatavoto šķīdumu uz 5 minūtēm. Pārbaudiet, vai šķīdums ir bezkrāsains vai viegli iedzeltens un opalescējošs. Šķīdumā var veidoties dažas smalkas caurspīdīgas daļiņas, jo infliksimabs ir proteīns. Nelietojiet šķīdumu, ja redzamas duļķainas daļiņas, mainījusies krāsa vai redzamas svešas daļiņas.

3. Atšķaidiet kopējo sagatavotā Flixabi šķīduma devu līdz 250 ml ar 9 mg/ml (0,9%) nātrija hlorīda šķīdumu infūzijām. Neatšķaidiet sagatavoto Flixabi šķīdumu ar citiem šķīdinātājiem. Atšķaidīt var, atvelkot sagatavotajam Flixabi tilpumam atbilstošu 9 mg/ml (0,9%) nātrija hlorīda infūziju šķīduma tilpumu no 250 ml stikla pudeles vai infūziju maisiņa. Lēnām ievadiet kopējo sagatavotā Flixabi šķīduma tilpumu 250 ml infūziju pudelē vai maisiņā. Lēnām samaisiet. Ja tilpums pārsniedz 250 ml, lietojiet lielāku infūzijas maisu (piemēram, 500 ml, 1000 ml) vai izmantojiet vairākus 250 ml infūzijas maisus, lai nodrošinātu, ka infūzijas šķīduma koncentrācija nepārsniedz 4 mg/ml. Ja pēc sagatavošanas un atšķaidīšanas infūzijas šķīdums tiek uzglabāts ledusskapī, tad pirms 4. darbības (infūzijas) tam ir jāļauj sasilt 25 °C istabas temperatūrā 3 stundas. Uzglabāšana ilgāk par 24 stundām 2 °C–8 °C temperatūrā attiecas tikai uz Flixabi sagatavošanu infūzijas maisā.
4. Infūziju šķīdumu ievadiet laika periodā, kas nav īsāks par ieteikto infūzijas laiku (skatīt 4.2. apakšpunktu). Lietojiet tikai infūzijas komplektu ar infūzijas sistēmā esošu sterilu, apirogēnu, proteīnus maz saistošu filtru (poru izmērs 1,2 mikrometri vai mazāks). Tā kā šķīdums nesatur konservantus, infūziju ieteicams sākt pēc iespējas ātrāk vai 3 stundu laikā pēc sagatavošanas un atšķaidīšanas. Ja to nelieto nekavējoties, par tā uzglabāšanas laiku un apstākļiem pirms lietošanas ir atbildīgs lietotājs, un tam parasti nevajadzētu būt ilgākam par 24 stundām 2 °C–8 °C temperatūrā, ja vien sagatavošana/atšķaidīšana veikta kontrolētos un validētos aseptiskos apstākļos (skatīt 6.3. apakšpunktu iepriekš). Neglabājiet neizlietoto infūziju šķīduma daļu atkārtotai lietošanai.
5. Nav veikti fizikālās un bioķīmiskās saderības pētījumi, lai novērtētu Flixabi lietošanu vienlaikus ar citiem līdzekļiem. Neievadiet Flixabi infūzijas veidā vienā intravenozā sistēmā ar citām zālēm.
6. Pirms lietošanas Flixabi vizuāli pārbaudiet, vai nav redzamas svešas daļiņas un vai nav mainījusies krāsa. Nelietojiet šķīdumu, ja redzamas duļķainas daļiņas, mainījusies krāsa vai redzamas svešas daļiņas.
7. Neizlietotās zāles vai izlietotie materiāli jāiznīcina atbilstoši vietējām prasībām.

## **7. REGISTRĀCIJAS APLIECĪBAS ĪPAŠNIEKS**

Samsung Bioepis NL B.V.  
Olof Palmestraat 10  
2616 LR Delft  
Nīderlande

## **8. REGISTRĀCIJAS APLIECĪBAS NUMURS(-I)**

EU/1/16/1106/001  
EU/1/16/1106/002  
EU/1/16/1106/003  
EU/1/16/1106/004  
EU/1/16/1106/005

## **9. PIRMĀS REĢISTRĀCIJAS/PĀRREĢISTRĀCIJAS DATUMS**

Reģistrācijas datums: 2016. gada 26. maijs

Pēdējās pārreģistrācijas datums: 2021. gada 11. februāris

## **10. TEKSTA PĀRSKATĪŠANAS DATUMS**

Sīkāka informācija par šīm zālēm ir pieejama Eiropas Zāļu aģentūras tīmekļa vietnē <http://www.ema.europa.eu>.

## **II PIELIKUMS**

- A. BIOLOĢISKI AKTĪVĀS VIELAS RAŽOTĀJS(-I) UN RAŽOTĀJS, KAS ATBILD PAR SĒRIJAS IZLAIDI**
- B. IZSNIEGŠANAS KĀRTĪBAS UN LIETOŠANAS NOSACĪJUMI VAI IEROBEŽOJUMI**
- C. CITI REĢISTRĀCIJAS NOSACĪJUMI UN PRASĪBAS**
- D. NOSACĪJUMI VAI IEROBEŽOJUMI ATTIECĪBĀ UZ DROŠU UN EFEKTĪVU ZĀĻU LIETOŠANU**

**A. BIOLOĢISKI AKTĪVĀS VIELAS RAŽOTĀJS(-I) UN RAŽOTĀJS, KAS ATBILD PAR SĒRIJAS IZLAIDI**

Bioloģiski aktīvās vielas ražotāja(-u) nosaukums un adrese

FUJIFILM Diosynth Biotechnologies Denmark ApS  
Biotek Allé 1,  
Hillerød, 3400,  
DĀNIJA

Samsung BioLogics Co., Ltd.  
300, Songdo bio-daero  
Yeonsu-gu, Incheon City, 21987,  
Korejas Republika

Ražotāja, kas atbild par sērijas izlaidi, nosaukums un adrese

Biogen Netherlands B.V.  
Prins Mauritslaan 13,  
1171 LP, Badhoevedorp  
Nīderlande

Samsung Bioepis NL B.V.  
Olof Palmestraat 10  
2616 LR Delft  
Nīderlande

Drukātajā lietošanas instrukcijā jānorāda ražotāja, kas atbild par attiecīgās sērijas izlaidi, nosaukums un adrese.

**B. IZSNIEGŠANAS KĀRTĪBAS UN LIETOŠANAS NOSACĪJUMI VAI IEROBEŽOJUMI**

Zāles ar parakstīšanas ierobežojumiem (skatīt I pielikumu: zāļu apraksts, 4.2. apakšpunkts).

**C. CITI REĢISTRĀCIJAS NOSACĪJUMI UN PRASĪBAS**

• **Periodiski atjaunojamais drošuma ziņojums (PSUR)**

Šo zāļu periodiski atjaunojamo drošuma ziņojumu iesniegšanas prasības ir norādītas Eiropas Savienības atsauces datumu un periodisko ziņojumu iesniegšanas biežuma sarakstā (*EURD* sarakstā), kas sagatavots saskaņā ar Direktīvas 2001/83/EK 107.c panta 7. punktu, un visos turpmākajos saraksta atjauninājumos, kas publicēti Eiropas Zāļu aģentūras tīmekļa vietnē.

**D. NOSACĪJUMI VAI IEROBEŽOJUMI ATTIECĪBĀ UZ DROŠU UN EFEKTĪVU ZĀĻU LIETOŠANU**

• **Riska pārvaldības plāns (RPP)**

Reģistrācijas apliecības īpašniekam jāveic nepieciešamās farmakovigilances darbības un pasākumi, kas sīkāk aprakstīti reģistrācijas pieteikuma 1.8.2. modulī iekļautajā apstiprinātajā RPP un visos turpmākajos atjauninātajos apstiprinātajos RPP.

Atjaunināts RPP jāiesniedz:

- pēc Eiropas Zāļu aģentūras pieprasījuma;



- ja ieviesti grozījumi riska pārvaldības sistēmā, jo īpaši gadījumos, kad saņemta jauna informācija, kas var būtiski ietekmēt ieguvumu/riska profilu, vai nozīmīgu (farmakovigilances vai riska mazināšanas) rezultātu sasniegšanas gadījumā.

- **Papildu riska mazināšanas pasākumi**

Izglītojošā programma sastāv no pacienta atgādinājuma kartītes, kas jāglabā pacientam. Kartīte paredzēta, lai atgādinātu par nepieciešamību pierakstīt specifisku testu datumus un rezultātus un lai pacientam būtu vieglāk sniegt viņu ārstējošam veselības aprūpes speciālistam(-iem) (VAS) informāciju par to, ka notiek pacienta ārstēšana ar šīm zālēm.

**Pacienta atgādinājuma kartītē** jābūt iekļautām šādām pamatnorādēm:

- atgādinājumam pacientam uzrādīt atgādinājuma kartīti visiem viņu ārstējošiem veselības aprūpes speciālistiem, ieskaitot ārkārtas situācijas un ziņojumam VAS, lai informētu, ka pacients lieto Flixabi
- norādījumam, ka jāpieraksta zīmola nosaukums un partijas numurs,
- noteikumam, ka ir jāreģistrē TB skrīninga veids, datums un rezultāti,
- informācijai, ka ārstēšana ar Flixabi var palielināt nopietnas infekciju/sepses, oportūnistisku infekciju, tuberkulozes, B hepatīta reaktivācijas un BCG infekcijas risku pēc vakcinācijas zīdaiņiem, kuri *in utero* vai barošanas ar krūti laikā bija pakļauti infliksimībai iedarbībai, un kad vērsties pēc palīdzības pie veselības aprūpes speciālista,
- ārsta kontaktinformācijai.

### **III PIELIKUMS**

#### **MARĶĒJUMA TEKSTS UN LIETOŠANAS INSTRUKCIJA**

## **A. MARĶĒJUMA TEKSTS**

## INFORMĀCIJA, KAS JĀNORĀDA UZ ĀRĒJĀ IEPAKOJUMA

### ĀRĒJĀ KASTĪTE

#### 1. ZĀĻU NOSAUKUMS

Flixabi 100 mg pulveris infūziju šķīduma koncentrāta pagatavošanai  
*infliximabum*

#### 2. AKTĪVĀS(-O) VIELAS(-U) NOSAUKUMS(-I) UN DAUDZUMS(-I)

Katrs flakons satur 100 mg infliksimaba.  
Pēc izšķīdināšanas 1 ml šķīduma satur 10 mg infliksimaba.

#### 3. PALĪGVIELU SARAKSTS

Palīgvielas: saharoze, polisorbāts 80 (E 433), nātrija dihidrogēnfosfāta monohidrāts un nātrija hidrogēnfosfāta heptahidrāts.

#### 4. ZĀĻU FORMA UN SATURS

Pulveris infūziju šķīduma koncentrāta pagatavošanai.

1 flakons  
2 flakoni  
3 flakoni  
4 flakoni  
5 flakoni

#### 5. LIETOŠANAS UN IEVADĪŠANAS VEIDS(-I)

Pirms lietošanas izlasiet lietošanas instrukciju.  
Intravenozai lietošanai.  
Pirms lietošanas izšķīdināt un atšķaidīt.

#### 6. ĪPAŠI BRĪDINĀJUMI PAR ZĀĻU UZGLABĀŠANU BĒRNIEM NEREDZAMĀ UN NEPIEEJAMĀ VIETĀ

Uzglabāt bērniem neredzamā un nepieejamā vietā.

#### 7. CITI ĪPAŠI BRĪDINĀJUMI, JA NEPIECIEŠAMS

#### 8. DERĪGUMA TERMIŅŠ

Der. līdz:  
Der. līdz, neuzglabājot ledusskapī:

**9. ĪPAŠI UZGLABĀŠANAS NOSACĪJUMI**

Uzglabāt ledusskapī.

Var uzglabāt istabas temperatūrā (līdz 25 °C) vienu laika posmu ne ilgāk par 6 mēnešiem, taču nepārsniedzot oriģinālo derīguma termiņu.

**10. ĪPAŠI PIESARDZĪBAS PASĀKUMI, IZNĪCINOT NEIZLIETOTĀS ZĀLES VAI IZMANTOTOS MATERIĀLUS, KAS BIJUŠI SASKARĒ AR ŠĪM ZĀLĒM, JA PIEMĒROJAMS****11. REĢISTRĀCIJAS APLIECĪBAS ĪPAŠNIEKA NOSAUKUMS UN ADRESE**

Samsung Bioepis NL B.V.  
Olof Palmestraat 10  
2616 LR Delft  
Nīderlande

**12. REĢISTRĀCIJAS APLIECĪBAS NUMURS(-I)**

EU/1/16/1106/001 1 flakons  
EU/1/16/1106/002 2 flakoni  
EU/1/16/1106/003 3 flakoni  
EU/1/16/1106/004 4 flakoni  
EU/1/16/1106/005 5 flakoni

**13. SĒRIJAS NUMURS**

Sērija:

**14. IZSNIEGŠANAS KĀRTĪBA****15. NORĀDĪJUMI PAR LIETOŠANU****16. INFORMĀCIJA BRAILA RAKSTĀ**

Pamatojums Braila raksta nepiemērošanai ir apstiprināts.

**17. UNIKĀLS IDENTIFIKATORS – 2D SVĪTRKODS**

2D svītrkods, kurā iekļauts unikāls identifikators.

**18. UNIKĀLS IDENTIFIKATORS – DATI, KURUS VAR NOLASĪT PERSONA**

PC  
SN  
NN

**MINIMĀLĀ INFORMĀCIJA, KAS JĀNORĀDA UZ MAZA IZMĒRA TIEŠĀ IEPAKOJUMA  
FLAKONA ETIĶETE**

**1. ZĀĻU NOSAUKUMS UN IEVADĪŠANAS VEIDS(-I)**

Flixabi 100 mg pulveris koncentrāta pagatavošanai  
*infliximabum*  
Intravenozai lietošanai

**2. LIETOŠANAS VEIDS**

**3. DERĪGUMA TERMIŅŠ**

EXP:

**4. SĒRIJAS NUMURS**

Lot:

**5. SATURA SVARS, TILPUMS VAI VIENĪBU DAUDZUMS**

100 mg

**6. CITA**

## **Flixabi 100 mg**

*infliximabum*

### **Pacienta atgādinājuma kartīte**

Pacienta vārds:

Ārsta vārds:

Ārsta tālruna numurs:

Šī pacienta atgādinājuma kartīte satur svarīgu informāciju saistībā ar drošumu, kas Jums jāzina, pirms saņemat Flixabi, un jāatceras visā terapijas laikā.

Parādiet šo kartīti ikvienam ārstam, kurš ir iesaistīts Jūsu ārstēšanā.

Pirms sākat lietot šīs zāles, lūdzu, rūpīgi izlasiet Flixabi lietošanas instrukciju.

Datums, kad sāka terapija ar Flixabi:

Pašreizējā lietošana:

Svarīgi, lai Jūs un Jūsu ārsts pierakstītu zāļu aizsargāto nosaukumu un sērijas numuru.

Lūdziet savam ārstam reģistrēt pēdējā(-o) tuberkulozes (TB) skrīninga(-u) veidu un datumu:

Pārbaude:

Datums:

Rezultāts:

Lūdzu, raugieties, lai katrā vizītē pie veselības aprūpes speciālista Jums būtu līdzīgu citu lietoto zāļu saraksts.

Alerģiju saraksts:

Citu zāļu saraksts:

### **Infekcijas**

#### **Pirms ārstēšanas ar Flixabi**

- Pastāstiet ārstam, ja Jums ir infekcija, pat tad, ja tā ir ļoti niecīga.
- Ir ļoti svarīgi, lai Jūs pastāstītu ārstam, ja Jums jebkad ir bijusi TB vai ja esat bijis ciešā saskarē ar personu, kurai ir bijusi TB. Jūsu ārsts Jūs pārbaudīs, lai noteiktu, vai Jums nav TB. Lūdziet savam ārstam reģistrēt kartītē pēdējā(-o) TB skrīninga(-u) veidu un datumu.
- Pastāstiet ārstam, ja Jums ir B hepatīts vai ja ir zināms vai ir aizdomas, ka esat B hepatīta vīrusa nēsātājs.

#### **Ārstēšanas ar Flixabi laikā**

- Ja Jums ir infekcijas pazīmes, nekavējoties informējiet par to ārstu. Pie šīm pazīmēm pieder drudzis, noguruma sajūta, (pastāvīgs) klepus, elpas trūkums, ķermeņa masas samazināšanās, svīšana naktīs laikā, caureja, brūces, ar zobiem saistītas problēmas, dedzinoša sajūta urinējot vai gripai līdzīgas pazīmes.

#### **Grūtniecība, barošana ar krūti un vakcinēšana**

- Ja saņemat Flixabi, kad bijāt grūtniece vai barojot bērnu ar krūti, svarīgi par to informēt bērna ārstu, pirms Jūsu bērns saņem jebkādu vakcīnu. Jūsu bērns nedrīkst saņemt „dzīvu vakcīnu”, piemēram, BCG (lieto tuberkulozes profilaksei) līdz 12 mēnešu vecumam vai kamēr barojat bērnu ar krūti, ja vien bērna ārsts nav ieteicis citādi.

Nēsājiet šo kartīti līdz 4 mēnešus pēc Flixabi pēdējās devas vai grūtniecības gadījumā līdz bērna 12 mēnešu vecumam. Blakusparādības var rasties vēl ilgi pēc pēdējās devas lietošanas.



## **B. LIETOŠANAS INSTRUKCIJA**

## Lietošanas instrukcija: informācija lietotājam

### Flixabi 100 mg pulveris infūziju šķīduma koncentrāta pagatavošanai *infliximabum*

**Pirms zāļu lietošanas uzmanīgi izlasiet visu instrukciju, jo tā satur Jums svarīgu informāciju.**

- Saglabājiet šo instrukciju! Iespējams, ka vēlāk to vajadzēs pārlasīt.
- Jūsu ārsts izsniegs Jums arī pacienta atgādinājuma kartīti, kurā ietverta svarīga informācija par drošumu, kas Jums jāzina pirms ārstēšanas ar Flixabi un tās laikā.
- Ja Jums rodas jebkādi jautājumi, vaicājiet ārstam.
- Ja Jums rodas jebkādas blakusparādības, konsultējieties ar ārstu. Tas attiecas arī uz iespējamām blakusparādībām, kas nav minētas šajā instrukcijā. Skatīt 4. punktu.

**Šajā instrukcijā varat uzzināt:**

1. Kas ir Flixabi un kādam nolūkam to lieto
2. Kas Jums jāzina pirms Flixabi saņemšanas
3. Kā lietot Flixabi
4. Iespējamās blakusparādības
5. Kā uzglabāt Flixabi
6. Iepakojuma saturs un cita informācija

#### **1. Kas ir Flixabi un kādam nolūkam to lieto**

Flixabi satur aktīvo vielu infliksimabu. Infliksimabs ir monoklonāla antivielu – olbaltumviela, kas organismā saistās ar noteiktām mērķstruktūrām, sauktām par alfa TNF (audzēja nekrozes faktoru).

Flixabi pieder pie zāļu grupas, ko sauc par „TNF blokatoriem”. To lieto pieaugušajiem šādu iekaisīgu slimību gadījumā:

- reimatoīdais artrīts;
- psoriātiskais artrīts;
- ankilozējošais spondilīts (Behтерева slimība);
- psoriāze.

Flixabi lieto arī pieaugušajiem un bērniem no 6 gadu vecuma, lai ārstētu:

- Krona slimību;
- čūlaino kolītu.

Flixabi iedarbojas, selektīvi saistoties ar alfa TNF un bloķējot tā darbību. Alfa TNF organismā ir saistīts ar iekaisuma procesiem, tādēļ tā blokāde organismā var mazināt iekaisumu.

#### **Reimatoīdais artrīts**

Reimatoīdais artrīts ir locītavu iekaisīga slimība. Ja Jums ir aktīvs reimatoīdais artrīts, Jums vispirms tiks dotas citas zāles. Ja šo zāļu iedarbība nebūs pietiekami efektīva, Jums parakstīs Flixabi, ko Jūs lietosiet kombinācijā ar citām zālēm, ko dēvē par metotreksātu, lai:

- mazinātu Jūsu slimības pazīmes un simptomus;
- palēninātu Jūsu locītavu bojājumu;
- uzlabotu Jūsu fiziskās funkcijas.

#### **Psoriātiskais artrīts**

Psoriātiskais artrīts ir locītavu iekaisīga slimība, kas parasti sastopama vienlaicīgi ar psoriāzi. Ja Jums ir aktīvs psoriātiskais artrīts, Jums vispirms tiks dotas citas zāles. Ja šo zāļu iedarbība nebūs pietiekami efektīva, Jums parakstīs Flixabi, lai:

- mazinātu slimības pazīmes un simptomus;
- palēninātu Jūsu locītavu bojājumu;

- uzlabotu fiziskās funkcijas.

### **Ankilozējošais spondilīts (Behtereva slimība)**

Ankilozējošais spondilīts ir mugurkaula iekaisīga slimība. Ja Jums ir ankilozējošais spondilīts, Jums vispirms tiks dotas citas zāles. Ja šo zāļu iedarbība nebūs pietiekami efektīva, Jums parakstīs Flixabi, lai:

- mazinātu slimības pazīmes un simptomus;
- uzlabotu fiziskās funkcijas.

### **Psoriāze**

Psoriāze ir ādas iekaisīga slimība. Ja Jums ir vidēji smaga vai smaga *psoriasis vulgaris*, Jums vispirms nozīmēs citas zāles vai ārstēšanu, piemēram, fototerapiju. Ja šo zāļu vai ārstēšanas iedarbība nebūs pietiekami efektīva, Jums parakstīs Flixabi, lai vājinātu slimības pazīmes un simptomus.

### **Čūlainais kolīts**

Čūlainais kolīts ir iekaisīga zarnu slimība. Ja Jums ir čūlainais kolīts, Jums vispirms tiks dotas citas zāles. Ja šo zāļu iedarbība nebūs pietiekami efektīva, slimības ārstēšanai Jums parakstīs Flixabi.

### **Krona slimība**

Krona slimība ir iekaisīga zarnu slimība. Ja Jums ir Krona slimība, Jums vispirms nozīmēs citas zāles. Ja šo zāļu iedarbība nebūs pietiekami efektīva, Jums parakstīs Flixabi, lai:

- ārstētu aktīvu Krona slimību;
- mazinātu patoloģisko atveru (fistulu) skaitu starp zarnām un ādu, ko nebija iespējams kontrolēt ar citu zāļu vai ķirurģisku procedūru palīdzību.

## **2. Kas Jums jāzina pirms Flixabi saņemšanas**

### **Flixabi nedrīkst lietot šādos gadījumos:**

- ja Jums ir alerģija pret infliksimabu vai kādu citu (6. punktā minēto) šo zāļu sastāvdaļu;
- ja Jums ir alerģija (paaugstināta jutība) pret olbaltumvielām, kas iegūtas no pelēm;
- ja Jums ir tuberkuloze (TB) vai cita smaga infekcija, piemēram, pneimonija vai sepse;
- ja Jums ir vidēji smaga vai smaga sirds mazspēja.

Nelietojiet Flixabi, ja kaut kas no iepriekš minētā attiecas uz Jums. Ja šaubāties, pirms Flixabi lietošanas konsultējieties ar ārstu.

### **Brīdinājumi un piesardzība lietošanā**

Pirms vai ārstēšanas ar Flixabi laikā konsultējieties ar ārstu, ja Jums ir:

#### Iepriekš veikta ārstēšana ar jebkādam zālēm, kas satur infliksimabu

- Pastāstiet ārstam, ja esat agrāk ārstēts ar zālēm, kas satur infliksimabu, un ja tagad atkal atsākat ārstēties ar Flixabi.
- Ja esat pārtraucis ārstēšanos ar infliksimabu ilgāk nekā 16 nedēļas, atsākot ārstēšanu, Jums ir lielāks alerģisku reakciju risks;

#### Infekcijas

- Pirms Jūs lietojat Flixabi, pastāstiet ārstam, ja Jums ir infekcija, pat tad, ja tā ir ļoti neliela.
- Pirms Flixabi lietošanas pastāstiet ārstam, ja esat dzīvojis vai apceļojis apvidus, kur bieži sastopamas šādas infekcijas slimības: histoplazmoze, kokciديوidomikoze vai blastomikoze. Šīs infekcijas slimības izraisa īpaši sēnīšu veidi, kas var skart plaušas vai citas Jūsu ķermeņa daļas.
- Kamēr Jūs tiek ārstēts ar Flixabi, Jūs varat vieglāk inficēties. Ja Jūs esat 65 gadus vecs un vecāks, Jums ir lielāks risks.
- Šīs infekcijas slimības var būt smagas un ietvert tuberkulozi, vīrusu, sēnīšu, baktēriju vai citu vidē esošu mikroorganismu izraisītas infekcijas un asins saindēšanos, kas var būt dzīvībai bīstama.

Nekavējoties pastāstiet ārstam, ja Jums ārstēšanas ar Flixabi laikā rodas jebkādas infekcijas pazīmes. Pie šādām pazīmēm pieder drudzis, klepus, gripai līdzīgas pazīmes, slikta pašsajūta, apsārtusi vai sakarsusi āda, brūces vai stomatoloģiskas problēmas. Ārsts var Jums ieteikt uz laiku pārtraukt Flixabi lietošanu;

#### Tuberkuloze (TB)

- Ir ļoti svarīgi, lai Jūs pastāstītu savam ārstam, ja Jums jebkad ir bijusi TB vai ja esat bijis ciešā saskarē ar personu, kurai ir bijusi vai ir TB.
- Ārsts Jūs pārbaudīs, lai noteiktu, vai Jums nav TB. Ir ziņots par TB gadījumiem ar Flixabi ārstētiem pacientiem, pat pacientiem, kuri jau ir ārstēti ar prettuberkulozes zālēm. Jūsu ārsts reģistrēs šo pārbažu rezultātus Jūsu Pacienta atgādinājuma kartītē.
- Ja ārsts uzskata, ka Jums ir TB risks, Jūs pirms Flixabi lietošanas varētu saņemt zāles TB profilaksei.

Nekavējoties pastāstiet ārstam, ja Jums ārstēšanas ar Flixabi laikā rodas jebkādas TB pazīmes. Pie tām pieder pastāvīgs klepus, ķermeņa masas samazināšanās, noguruma sajūta, drudzis un svīšana naktī;

#### B hepatīta vīruss

- Pirms Flixabi lietošanas pastāstiet ārstam, ja esat B hepatīta vīrusa nēsātājs vai ja Jums ir bijis B hepatīts.
- Pastāstiet ārstam, ja domājat, ka Jums varētu būt risks saslimt ar B hepatītu.
- Ārstam jāpārbauda Jūs attiecībā uz B hepatīta vīrusa infekciju.
- Ārstēšana ar TNF blokatoriem, piemēram, Flixabi, var būt par iemeslu B hepatīta vīrusa reaktivācijai tiem pacientiem, kas ir šī vīrusa nēsātāji, dažos gadījumos tas var būt bīstami dzīvībai;

#### Sirdsdarbības traucējumi

- Pastāstiet savam ārstam, ja Jums ir jebkādi ar sirdsdarbību saistīti traucējumi, piemēram, viegli izteikta sirds mazspēja.
- Ārsts vēlsies rūpīgi kontrolēt Jūsu sirdsdarbību.

Nekavējoties pastāstiet ārstam, ja Jums ārstēšanas ar Flixabi laikā rodas jaunas sirds mazspējas pazīmes vai esošas pazīmes pasliktinās. Pie šādām pazīmēm pieder elpas trūkums vai potīšu tūska.

#### Vēzis un limfoma

- Pirms Flixabi lietošanas pastāstiet ārstam, ja Jums ir vai jebkad ir bijusi limfoma (asins vēža veids) vai jebkāds cits vēzis.
- Pacientiem ar smagu reimatoīdo artrītu, kuriem šī slimība ir bijusi ilgu laiku, limfomas rašanās risks var būt augstāks nekā vidēji.
- Bērniem un pieaugušajiem, kuri lieto Flixabi, iespējams paaugstināts limfomu vai citu vēža formu attīstības risks.
- Dažiem pacientiem, kuri saņēmuši TNF blokatorus, tajā skaitā Flixabi, radies reti sastopams vēža veids, ko sauc par hepatosplēnisko T šūnu limfomu. Šie pacienti vairumā bija pusaugu zēni vai jauni vīrieši, un lielākai daļai bija Krona slimība vai čūlainais kolīts. Šis vēža veids parasti ir izraisījis nāvi. Gandrīz visi šie pacienti, papildus TNF blokatoriem bija saņēmuši arī azatioprīnu vai 6-merkaptopurīnu saturošas zāles.
- Dažiem pacientiem, kurus ārstēja ar infliksimabu, attīstījās noteikti ādas vēža veidi. Pastāstiet ārstam, ja ārstēšanas laikā vai pēc tās rodas jebkādas ādas izskata pārmaiņas vai veidojumi uz ādas.
- Dažām sievietēm, kurām reimatoīdais artrīts ārstēts ar infliksimabu, radās dzemdes kakla vēzis. Sievietēm, kas lieto infliksimabu, tajā skaitā sievietēm pēc 60 gadu vecuma, ārsts var ieteikt turpināt regulāras dzemdes kakla vēža skrīninga pārbaudes.

#### Plaušu slimība vai izteikta smēķēšana

- Pirms Flixabi lietošanas pastāstiet ārstam, ja Jums ir plaušu slimība, kuras nosaukums ir hroniska obstruktīva plaušu slimība (HOPS) vai ja esat aktīvs smēķētājs.
- Pacientiem, kuriem ir HOPS, un pacientiem, kas ir aktīvi smēķētāji, Flixabi lietošanas laikā var būt augstāks vēža rašanās risks.

### Nervu sistēmas slimība

- Pirms Flixabi lietošanas pastāstiet ārstam, ja Jums ir vai jebkad ir bijuši traucējumi, kas ietekmē Jūsu nervu sistēmu. Pie šādiem traucējumiem pieder izkaisītā skleroze, Gijēna–Barē sindroms, kā arī krampji vai apstiprināta „redzes nerva neirīta” diagnoze.

Nekavējoties pastāstiet ārstam, ja Jums ārstēšanas ar Flixabi laikā rodas jebkādi nervu slimības simptomi. Pie tiem pieder redzes izmaiņas, nespēks rokās vai kājās, jebkuras ķermeņa daļas nejutīgums vai notirpums.

### Patoloģiskas ādas atveres

- Pirms Flixabi lietošanas pastāstiet ārstam, ja Jums ir jebkādas patoloģiskas ādas atveres (fistulas).

### Vakcinācija

- Konsultējieties ar ārstu, ja esat nesen vakcinēts vai Jums drīzumā jāvakcinējas.
- Pirms sākt ārstēšanu ar Flixabi Jums jābūt saņēmušam ieteicamās vakcīnas. Flixabi lietošanas laikā Jums ir atļauts saņemt dažas vakcīnas, tomēr tās nedrīkst būt dzīvas (tādas, kas satur dzīvus novājinātus infekcijas izraisītājus), jo tās var izraisīt infekcijas.
- Ja Jūs grūtniecības laikā esat saņēmusi Flixabi, arī Jūsu bērnam pirmajā dzīves gadā dzīvu vakcīnu ievadīšanas rezultātā var palielināties inficēšanās risks. Svarīgi, lai Jūs pastāstītu sava bērna ārstiem un citiem veselības aprūpes speciālistiem par Flixabi lietošanu, lai viņi varētu izlemēt, kad Jūsu bērnam jāsaņem kāda no vakcīnām, arī dzīvās vakcīnas, piemēram, BCG vakcīna (lieto tuberkulozes profilaksei).
- Ja barojat bērnu ar krūti, ir svarīgi, lai Jūs pastāstītu sava bērna ārstiem un citiem veselības aprūpes speciālistiem par Flixabi lietošanu, pirms Jūsu bērnam tiek ievadīta kāda vakcīna. Vairāk informācijas skatīt “Grūtniecība un barošana ar krūti”.

### Terapeitiskie infekcijas izraisītāji

- Pastāstiet ārstam, ja nesen esat saņēmis vai tiek plānota ārstēšana ar terapeitiskiem infekcijas izraisītājiem (piemēram, BCG instilācija urīnpūslī vēža terapijai).

### Ķirurģiskas operācijas vai zobārstnieciskas procedūras

- Pastāstiet savam ārstam, ja Jums ir plānota kāda ķirurģiska vai stomatoloģiska procedūra.
- Pastāstiet ķirurgam vai zobārstam, ka Jūs saņemat ārstēšanu ar Flixabi, parādot viņiem savu pacienta atgādinājuma kartīti.

### Aknu problēmas

- Dažiem pacientiem, kuri saņem infliksimabu, var attīstīties nopietnas aknu problēmas. Izstāstiet ārstam nekavējoties, ja ārstēšanas ar Flixabi laikā Jums rodas aknu darbības traucējumu simptomi. Simptomi ir ādas un acu dzelte, tumši brūnas krāsas urīns, sāpes vai pietūkums vēdera labās puses augšdaļā, sāpes locītavās, izsitumi uz ādas vai drudzis.

### Mazs asins šūnu skaits

- Dažu pacientu, kas saņem infliksimabu, organismā nerodas pietiekams asins šūnu skaits, kas palīdz cīnīties ar infekcijām vai palīdz apturēt asiņošanu.

Izstāstiet ārstam nekavējoties, ja ārstēšanas ar Flixabi laikā Jums parādās maza asins šūnu skaita simptomi. Simptomi ir pastāvīgs drudzis, vieglāk sākas asiņošana vai veidojas zilumi, vai ir nelieli sarkani vai purpurkrāsas plankumi, kurus rada asiņošana zem ādas vai bāla āda.

### Imūnās sistēmas traucējumi

- Dažiem pacientiem, kuri saņem infliksimabu, var attīstīties imūnās sistēmas traucējumi, saukti par vilkēdi.

Izstāstiet ārstam nekavējoties, ja ārstēšanas ar Flixabi laikā Jums attīstās vilkēdes simptomi. Simptomi ir sāpes locītavās vai izsitumi uz vaigiem vai rokām, kas ir jutīgi pret sauli.

## **Bērni un pusaudži**

Iepriekš sniegtā informācija attiecas arī uz bērniem un pusaudžiem. Turklāt:

- dažiem bērnu un pusaudžu vecuma pacientiem, kuri saņēma TNF blokatorus, piemēram, Flixabi, attīstījās vēzis, tajā skaitā arī neparastas vēža formas, kuru dēļ dažkārt iestājās nāve;
- bērni, kuri lietoja Flixabi, saslima ar infekcijām biežāk nekā pieaugušie;
- pirms terapijas ar Flixabi bērniem jāsaņem vakcinācijas shēmā ieteiktās vakcīnas. Flixabi lietošanas laikā bērns drīkst saņemt dažas vakcīnas, tomēr Flixabi lietošanas laikā nedrīkst ievadīt dzīvas vakcīnas.

Ja neesat pārliecināts, vai kaut kas no iepriekš minētā attiecas uz Jums, pirms Flixabi lietošanas konsultējieties ar ārstu.

## **Citas zāles un Flixabi**

Pastāstiet ārstam par visām zālēm, kuras lietojat, pēdējā laikā esat lietojis vai varētu lietot. Pacienti, kas slimo ar iekaisīgām slimībām, jau saņem zāles to ārstēšanai. Šīs zāles var izraisīt nevēlamas blakusparādības. Ārsts Jums ieteiks, kādas zāles Jums jāturpina lietot, kamēr saņemat ārstēšanu ar Flixabi.

Jo īpaši pastāstiet ārstam, ja lietojat kādas no tālāk minētajām zālēm.

- Zāles, kas ietekmē Jūsu imūno sistēmu.
- Kineret (kas satur anakinru). Flixabi un Kineret nedrīkst lietot kopā.
- Orenacia (kas satur abataceptu). Flixabi un Orenacia nedrīkst lietot kopā.

Lietojot Flixabi, Jūs nedrīkstat saņemt dzīvās vakcīnas (piemēram, BCG vakcīnu). Ja esat lietojusi Flixabi grūtniecības laikā vai lietojat Flixabi barošanas ar krūti laikā, pastāstiet Jūsu bērna ārstam un citiem veselības aprūpes speciālistiem, kas aprūpē Jūsu bērnu, par Flixabi lietošanu, pirms bērns saņem jebkādas vakcīnas.

Ja neesat pārliecināts, vai kaut kas no iepriekš minētā attiecas uz Jums, pirms Flixabi lietošanas konsultējieties ar ārstu vai farmaceitu.

## **Grūtniecība, barošana ar krūti un fertilitāte**

- Ja Jūs esat grūtniece vai barojat bērnu ar krūti, ja domājat, ka Jums varētu būt grūtniecība, vai plānojat grūtniecību, pirms šo zāļu lietošanas konsultējieties ar ārstu. Flixabi grūtniecības vai barošanas ar krūti laikā drīkst lietot tikai tad, ja Jūsu ārsts uzskata, ka tas ir Jums nepieciešams.
- Kamēr Jūs ārstē ar Flixabi un 6 mēnešus pēc tam, Jums jāizvairās no grūtniecības. Konsultējieties ar savu ārstu par kontracepcijas lietošanu šajā laikā.
- Ja Jūs grūtniecības laikā saņemat Flixabi, Jūsu bērnam var būt paaugstināts infekcijas rašanās risks.
- Svarīgi, lai Jūs pastāstītu sava bērna ārstiem un citiem veselības aprūpes speciālistiem par Flixabi lietošanu, pirms Jūsu bērnam tiek ievadīta kāda vakcīna. Ja esat saņēmusi Flixabi grūtniecības laikā, BCG vakcīnas (lieto tuberkulozes profilaksei) lietošana Jūsu bērnam līdz viņa 12 mēnešu vecumam var izraisīt infekciju ar smagām komplikācijām, tajā skaitā nāvi. Dzīvās vakcīnas, piemēram, BCG vakcīnu, nedrīkst ievadīt Jūsu bērnam līdz viņa 12 mēnešu vecumam, ja vien bērna ārsts nav ieteicis citādi. Sīkāku informāciju skatīt punktā par vakcināciju.
- Svarīgi, lai Jūs pastāstītu sava bērna ārstiem un citiem veselības aprūpes speciālistiem par Flixabi lietošanu, pirms Jūsu bērnam tiek ievadīta kāda vakcīna. Kamēr barojat bērnu ar krūti, Jūsu bērnam nedrīkst ievadīt dzīvas vakcīnas, ja vien bērna ārsts nav ieteicis citādi.
- Ziņots, ka zīdaiņiem, kuru mātes grūtniecības laikā tika ārstētas ar Flixabi, ļoti samazinājās leikocītu (balto asins šūnu) skaits. Ja Jūsu bērnam pastāvīgi ir drudzis vai infekcijas, nekavējoties sazinieties ar bērna ārstu.

## **Transportlīdzekļu vadīšana un mehānismu apkalpošana**

Flixabi maz ietekmē spēju vadīt transportlīdzekļus un apkalpot mehānismus, piemēram, reibonis, vertigo.

### **Flixabi satur nātriju**

Šīs zāles satur mazāk par 1 mmol nātrija (23 mg) katrā devā, – būtībā tās ir „nātriju nesaturošas”. Tomēr, pirms Flixabi Jums tiek ievadīts, tas tiek sajaukts ar šķīdumu, kas satur nātriju. Pārrunājiet to ar savu ārstu, ja Jums jāievēro diēta ar kontrolētu nātrija daudzumu.

## **3. Kā lietot Flixabi**

### **Reimatoīdais artrīts**

Parastā deva ir 3 mg uz kilogramu ķermeņa masas.

### **Psoriātiskais artrīts, ankilozējošais spondilīts (Behtereva slimība), psoriāze, čūlainais kolīts un Krona slimība**

Parastā deva ir 5 mg uz kilogramu ķermeņa masas.

### **Kā lietot Flixabi**

- Flixabi Jums ievadīs ārsts vai medicīnas māsa.
- Jūsu ārsts vai medicīnas māsa sagatavos zāles infūzijai.
- Zāles vienā no vēnām (parasti rokas vēnā) tiks ievadītas divas stundas ilgas infūzijas (pilienu injekcijas) veidā. Pēc trešās devas ievadīšanas ārsts var nolemt, ka Flixabi devu var ievadīt vienas stundas laikā.
- Flixabi ievadīšanas laikā un vēl 1–2 stundas pēc tās Jūs novēros.

### **Cik daudz Flixabi lieto**

- Lēmumu par zāļu devu un to, cik bieži Jūs saņemsiet Flixabi, pieņems ārsts. Tas būs atkarīgs no Jūsu slimības, ķermeņa masas un Jūsu atbildes reakcijas uz Flixabi.
- Tālāk dotajā tabulā ir norādīts, cik bieži Jūs parasti saņemsiet šīs zāles pēc pirmās devas.

2. deva	2 nedēļas pēc 1. devas
3. deva	6 nedēļas pēc 1. devas
Nākamās devas	Ik pēc 6–8 nedēļām atkarībā no Jūsu slimības

### **Lietošana bērniem un pusaudžiem**

Flixabi bērniem un pusaudžiem drīkst lietot vienīgi tad, ja viņiem ārstē Krona slimību vai čūlaino kolītu. Šiem bērniem jābūt 6 gadus veciem vai vecākiem.

### **Ja esat saņēmis Flixabi vairāk nekā noteikts**

Tā kā šīs zāles Jums ievada ārsts vai medicīnas māsa, maz ticams, ka Jums ievadīs pārāk daudz zāļu. Nevēlamas blakusparādības, kādas rodas, ja lieto pārāk lielu daudzumu Flixabi, nav zināmas.

### **Ja esat aizmirsis vai izlaidis savu Flixabi infūziju**

Ja esat aizmirsis vai izlaidis apmeklējumu, lai saņemtu Flixabi, vienojieties par citu apmeklējumu, tiklīdz tas iespējams.

Ja Jums ir kādi jautājumi par šo zāļu lietošanu, jautājiet ārstam.

## **4. Iespējamās blakusparādības**

Tāpat kā visas zāles, šīs zāles var izraisīt blakusparādības, kaut arī ne visiem tās izpaužas. Vairums blakusparādību ir viegli vai mēreni izteiktas. Taču dažas var būt nopietnas, un tām var būt nepieciešama ārstēšana. Nevēlamās blakusparādības var rasties arī pēc tam, kad ārstēšana ar Flixabi pārtraukta.

### **Nekavējoties pastāstiet ārstam, ja novērojat kādu no tālāk minētajām blakusparādībām:**

- **alerģiskas reakcijas pazīmes**, piemēram, sejas, lūpu, mēles, mutes dobuma vai rīkles tūska, kas var izraisīt apgrūtinātu rīšanu vai elpošanu, izsitumi, nātrene, plaukstu, pēdu vai potīšu

pietūkums. Dažas no šīm reakcijām var būt nopietnas vai dzīvību apdraudošas. Alerģiska reakcija var rasties 2 stundu laikā pēc injekcijas vai vēlāk. Vairākas alerģiskas blakusparādības var rasties līdz 12 dienām pēc injekcijas, tās ir sāpes muskuļos, drudzis, sāpes locītavās vai žoklī, rīkles iekaisums vai galvassāpes;

- **sirdsdarbības traucējumu pazīmes**, piemēram, nepatīkama sajūta krūtīs vai sāpes, sāpes rokās, sāpes vēderā, elpas trūkums, nemiers, apreibums, reibonis, ģībonis, svīšana, slikta dūša, (nelabums), vemšana, vibrējoši vai dobji sirdspuksti, paātrināta vai palēnināta sirdsdarbība un potīšu tūska;
- **infekcijas (tajā skaitā TB) pazīmes**, piemēram, drudzis, nogurums, klepus, kas var būt pastāvīgs, elpas trūkums, gripai līdzīgi simptomi, ķermeņa masas samazināšanās, svīšana naktī, caureja, brūces, strutu uzkrāšanās zarnās vai ap anālo aptveri (abscess), stomatoloģiskas problēmas vai dedzinoša sajūta urinējot;
- **iespējamās vēža pazīmes**, ieskaitot, bet ne tikai, limfmezglu pietūkumu, ķermeņa masas samazināšanos, drudzi, neparastus mezglus uz ādas, dzimumzīmju vai ādas krāsas izmaiņas vai neierastu maksts asiņošana;
- **ar plaušām saistītu traucējumu pazīmes**, piemēram, klepus, apgrūtināta elpošana vai spiedoša sajūta krūškurvī;
- **ar nervu sistēmu saistītu traucējumu pazīmes (tajā skaitā redzes traucējumi)**, piemēram, insulta pazīmes (pēkšņs sejas, rokas vai kājas vājums vai nejutīgums, it īpaši ķermeņa vienā pusē; pēkšņs apjukums, apgrūtināta runāšana vai izpratne; apgrūtināta redze vienā vai abās acīs, apgrūtināta staigāšana, reibonis, līdzsvara vai koordinācijas zudums, vai stipras galvassāpes), krampji, tirpšana/nejutīgums jebkurā Jūsu ķermeņa daļā vai nespēks rokās vai kājās, redzes izmaiņas, piemēram, dubultošanās, vai citi traucējumi;
- **aknu darbības traucējumu pazīmes**, (ieskaitot B hepatīta infekciju, ja Jums kādreiz bijis B hepatīts), piemēram, ādas vai acu dzelte, tumši brūnas krāsas urīns, sāpes vai pietūkums vēdera labās puses augšdaļā, sāpes locītavās, izsitumi uz ādas, drudzis;
- **pazīmes, kas liecina par imūn sistēmas traucējumu**, kurš var izraisīt sāpes locītavās vai izsitumus uz vaigiem vai rokām, kas ir jutīgi pret sauli (vilkēde) vai klepu, elpas trūkumu, drudzi vai izsitumus uz ādas (sarkoidoze);
- **samazināta asins šūnu skaita pazīmes**, piemēram, pastāvīgs drudzis, nosliece uz asiņošanu vai asins izplūdumiem, nelieli sarkani vai purpurkrāsas plankumi, kurus rada asiņošana zem ādas, vai bāla ādas krāsa;
- **nopietnas ādas saslimšanas**, piemēram, sarkanīgi mērķim līdzīgi laukumi vai apaļi plankumi bieži ar pūslīti centrā, plašu ādas lauku čūlošanās vai lobīšanās (eksfoliācija), čūlas mutē, rīklē, degunā, uz dzimumorgāniem un acīs vai mazi piepildīti strutām pildīti pūslīši, kas var izplatīties pa visu ķermeni. Šīs ādas reakcijas var noritēt kopā ar drudzi.

Ja novērojat kādu no iepriekš minētajām blakusparādībām, nekavējoties pastāstiet par to savam ārstam.

Lietojot infliksimabu, ir novērotas šādas blakusparādības:

**Ļoti bieži** (var skart vairāk nekā 1 no 10 cilvēkiem):

- sāpes vēderā, slikta dūša;
- vīrusu infekcijas, piemēram, herpes vīrusa infekcija vai gripa;
- augšējo elpceļu infekcija, piemēram, sinusīts;
- galvassāpes,
- infūzijas izraisītas blakusparādības;
- sāpes.

**Bieži** (var skart līdz 1 no 10 cilvēkiem):

- aknu darbības izmaiņas, paaugstināts aknu enzīmu līmenis (atklāj asins analīzēs);
- plaušu vai krūškurvja orgānu infekcija, piemēram, bronhīts vai pneimonija;
- apgrūtināta vai sāpīga elpošana, sāpes krūškurvī;
- kuņģa vai zarnu asiņošana, caureja, gremošanas traucējumi, dedzināšana aiz krūšu kaula, aizcietējums;
- nātrene, niezošī izsitumi vai sausa āda;



- līdzsvara traucējumi vai reibonis;
- drudzis, pastiprināta svīšana;
- asinsrites traucējumi, piemēram, pazemināts vai paaugstināts asinsspiediens;
- zilumu rašanās, karstuma viļņi vai deguna asiņošana, silta, sāra āda (pietvīkums);
- noguruma vai vājuma sajūta;
- bakteriālas infekcijas, piemēram, asins saindēšanās, abscess vai ādas infekcija (celulīts);
- ādas sēnīšinfekcija;
- asins izmaiņas, piemēram, anēmija vai samazināts leukocītu skaits;
- palielināti limfmezgli;
- depresija, miega traucējumi;
- acu bojājumi, tajā skaitā sarkanas acis un acu infekcija;
- paaugstināta sirdsdarbība (tahikardija) vai sirdsklauves
- locītavu, muskuļu vai muguras sāpes;
- urīnceļu infekcija;
- psoriāze, ādas bojājumi, piemēram, ekzēma un matu izkrišana;
- reakcijas injekcijas vietā, piemēram, sāpes, pietūkums, apsārtums vai nieze;
- drebuļi, šķidrums uzkrāšanās zem ādas, izraisot pietūkumu;
- nejutīgums vai tirpšanas sajūta.

**Retāk** (var skart līdz 1 no 100 cilvēkiem):

- asinsrites mazspēja, vēnas pietūkums;
- asins uzkrāšanās ārpus asinsvadiem (hematoma) vai zilumu veidošanās;
- ādas bojājumi, piemēram, pūšļu veidošanās, kārpas, patoloģiska ādas krāsa vai pigmentācija un lūpu pietūkums vai ādas sabiezēšana, sarkana, zvīņojoša un plēkšņaina āda;
- smagas alerģiskas reakcijas (piemēram, anafilakse), imūnsistēmas slimība, ko sauc par vilkēdi, alerģiskas reakcijas pret svešas cilmes olbaltumvielām;
- brūču dzīšanai nepieciešams lielāks laiks;
- aknu (hepatīts) vai žultspūšļa iekaisums, aknu bojājums;
- atmiņas traucējumi, uzbudināmība, apjukums, nervozitāte;
- acu bojājumi, tajā skaitā neskaidra redze, sliktāka redze, pietūkušas acis vai miežgrauds;
- sirds mazspējas rašanās vai pastiprināšanās, palēnināta sirdsdarbība;
- gērbonis;
- krampji, nervu bojājumi;
- caurums zarnā vai nosprostošanās zarnās, sāpes vēderā vai vēdergrauzes;
- aizkuņģa dziedzera iekaisums (pankreatīts);
- sēnīšu infekcijas, piemēram, rauga sēnīšu infekcija vai nagu sēnīšinfekcija;
- plaušu darbības traucējumi (piemēram, tūska);
- šķidrums telpā ap plaušām (izsvīdums pleirā);
- elpceļu sašaurināšanās plaušās, kas apgrūtina elpošanu;
- plaušu gļotādas iekaisums, kas izraisa asas sāpes krūškurvī, kuras pastiprinās elpojot (pleirīts);
- tuberkuloze;
- nieru infekcijas;
- samazināts trombocītu skaits, pārāk daudz leukocītu;
- maksts infekcija.
- asinsanalīzes, kas uzrāda „antivielas” pret Jūsu organismu;
- holesterīna un tauku līmeņa izmaiņas asinīs,
- ķermeņa masas pieaugums (vairumam pacientu ķermeņa masas pieaugums bija mazs).

**Reti** (var skart līdz 1 no 1000 cilvēkiem):

- noteikta veida asins vēzis (limfoma);
- asinis nepiegādā pietiekami daudz skābekļa organisma audiem, asinsrites traucējumi, piemēram, asinsvadu sašaurināšanās;
- galvas smadzeņu apvalku iekaisums (meningīts);
- novājinātas imūnās sistēmas izraisītas infekcijas;

- B hepatīta infekcija, ja Jums iepriekš ir bijis B hepatīts;
- imūnsistēmas problēmas izraisīts aknu iekaisums (autoimūnais hepatīts);
- aknu slimība, kas izraisa ādas un acu dzelti;
- patoloģiska audu palielināšanās vai augšana;
- smaga alerģiska reakcija, kas var izraisīt samaņas zudumu un var būt dzīvībai bīstama (anafilaktiskais šoks);
- sīko asinsvadu iekaisums (vaskulīts);
- imūnās sistēmas traucējumi, kas var ietekmēt plaušas, ādu un limfmezglus (piemēram, sarkoidoze);
- imūnsistēmas šūnu sakopojumi iekaisuma reakcijas dēļ (granulomatozi bojājumi);
- intereses un emociju zudums;
- nopietni ādas bojājumi, piemēram, toksiska epidermas nekrolīze, Stīvensa-Džonsona sindroms un akūta ģeneralizēta eksantematoza pustuloze;
- citas ādas slimības, piemēram, *erythema multiforme*, lihenoidas reakcijas (niezoši sārti-purpursarkani ādas izsitumi un/vai diegveida baltas un pelēkas līnijas uz gļotādām), pūšļi un ādas lobīšanās vai augoņi (furunkuloze);
- nopietni nervu sistēmas traucējumi, piemēram, transversāls mielīts, multiplai sklerozei līdzīga slimība, redzes nerva iekaisums un Gijēna-Barē sindroms;
- acs iekaisums, kas var izraisīt redzes izmaiņas, ieskaitot aklumu;
- šķidruma uzkrāšanās ap sirdi (izsvīdums perikardā);
- nopietni plaušu darbības traucējumi (piemēram, intersticiāla plaušu slimība);
- melanoma (ādas vēža veids);
- dzemdes kakla vēzis;
- samazināts asins šūnu skaits, tajā skaitā stipri samazināts balto asins šūnu skaits.
- nelieli sarkani vai purpurkrāsas plankumi, kurus rada asiņošana zem ādas;
- normai neatbilstošs asins proteīna, tā sauktā „komplementa faktora” līmenis. Komplementa faktors ir imūnsistēmas daļa.

**Nav zināmi** (biežumu nevar noteikt pēc pieejamiem datiem):

- vēzis bērniem un pieaugušajiem;
- reti sastopams asins vēzis, kas rodas galvenokārt pusaudžiem un jauniem vīriešiem (hepatosplēniska T šūnu limfoma);
- aknu mazspēja;
- Merkela šūnu karcinoma (ādas vēža veids);
- Kapoši sarkoma – rets vēzis, kas saistīts ar cilvēka herpes 8. tipa vīrusa infekciju. Kapoši sarkoma visbiežāk parādās kā purpursarkani bojājumi uz ādas.
- stāvokļa, ko sauc par dermatomiozītu, pasliktināšanās (kad izsitumiem uz ādas pievienojas muskuļu vājums);
- sirdslēkme;
- insults;
- īslaicīgs redzes zudums infūzijas laikā vai 2 stundu laikā pēc tās;
- infekcija pēc dzīvas vakcīnas lietošanas, jo imūn sistēma ir novājināta.

### **Papildu blakusparādības bērniem un pusaudžiem**

Bērniem un pusaudžiem, kuri lietoja infliksimabu Krona slimības ārstēšanai, novēroja dažas atšķirības blakusparādībās, salīdzinot ar pieaugušajiem, kuri lietoja infliksimabu Krona slimības ārstēšanai. Blakusparādības, kuras bērniem novēroja biežāk, bija mazs sarkano asins šūnu skaits (anēmija), asinis izkārnījumos, samazināts kopējais balto asins šūnu skaits (leikopēnija), apsārtums vai piesarkums (pietvīkums), vīrusu infekcijas, zems balto asins šūnu, kuras cīnās ar infekciju, skaits (neitropēnija), kaulu lūzumi, elpošanas ceļu bakteriāla infekcija un alerģiskas reakcijas.

### **Ziņošana par blakusparādībām**

Ja Jums rodas jebkādas blakusparādības, konsultējieties ar ārstu, farmaceitu vai medmāsu. Tas attiecas arī uz iespējamajām blakusparādībām, kas nav minētas šajā instrukcijā. Jūs varat ziņot par blakusparādībām arī tieši, izmantojot [V pielikumā](#) minēto nacionālās ziņošanas sistēmas

**kontakinformāciju.** Ziņojot par blakusparādībām, Jūs varat palīdzēt nodrošināt daudz plašāku informāciju par šo zāļu drošumu.

## 5. Kā uzglabāt Flixabi

Flixabi uzglabās veselības aprūpes speciālisti slimnīcā vai klīnikā. Ja Jums nepieciešama informācija par uzglabāšanu, tā ir šāda:

- Uzglabāt šīs zāles bērniem neredzamā un nepieejamā vietā.
- Nelietojiet šīs zāles pēc derīguma termiņa beigām, kas norādīts uz marķējuma un kastītes pēc „Der. līdz” vai „EXP”. Derīguma termiņš attiecas uz norādītā mēneša pēdējo dienu.
- Uzglabāt ledusskapī (2 °C–8 °C).
- Šīs zāles var uzglabāt oriģinālajā kastītē arī ārpus ledusskapja līdz 25 °C temperatūrai vienu laika posmu ne ilgāk par sešiem mēnešiem, taču nepārsniedzot oriģinālo derīguma termiņu. Šādā gadījumā zāles nedrīkst likt atpakaļ ledusskapī glabāšanai. Uz kastītes uzrakstiet jauno derīguma termiņu, norādot datumu/mēnesi/gadu.  
Iznīciniet šīs zāles, ja tās netiek izmantotas agrākajā no šiem termiņiem: līdz jaunajam derīguma termiņam vai līdz derīguma termiņam, kas nodrukāts uz kastītes.
- Pēc Flixabi sagatavošanas infūzijai ieteicams to izlietot, cik drīz iespējams (3 stundu laikā). Tomēr, ja šķīdums ir pagatavots aseptiskos apstākļos, to var glabāt ledusskapī 2 °C–8 °C temperatūrā līdz 34 dienām un vēl 24 stundas 25 °C temperatūrā pēc izņemšanas no ledusskapja.
- Nelietojiet šīs zāles, ja tās ir mainījušas krāsu vai ir redzamas daļiņas.

## 6. Iepakojuma saturs un cita informācija

### Ko Flixabi satur

- Aktīvā viela ir infliksimabs. Katrs flakons satur 100 mg infliksimaba. Pēc sagatavošanas katrs ml satur 10 mg infliksimaba.
- Citas sastāvdaļas ir saharoze, polisorbāts 80 (E 433), nātrijs dihidrogēnfosfāta monohidrāts un nātrijs hidrogēnfosfāta heptahidrāts.

### Flixabi ārējais izskats un iepakojums

Flixabi ir pieejams stikla flakonā, kas satur pulveri infūziju šķīduma koncentrāta pagatavošanai.

Pulveris ir balts

Flixabi tiek ražots pa 1, 2, 3, 4 un 5 flakonam(-iem) iepakojumā. Visi iepakojuma lielumi tirgū var nebūt pieejami.

### Reģistrācijas apliecības īpašnieks

Samsung Bioepis NL B.V.

Olof Palmestraat 10

2616 LR Delft

Nīderlande

### Ražotājs

Biogen Netherlands B.V.

Prins Mauritslaan 13,

1171 LP, Badhoevedorp

Nīderlande

**Samsung Bioepis NL B.V.**

**Olof Palmestraat 10**

**2616 LR Delft**

**Nīderlande**

Lai saņemtu papildu informāciju par šīm zālēm, lūdzam sazināties ar reģistrācijas apliecības īpašnieka vietējo pārstāvniecību:

**België/Belgique/Belgien**

Biogen Belgium NV/S.A  
Tél/Tel: + 32 (0)2 808 5947

**България**

Ewopharma AG Representative Office  
Тел.: + 359 249 176 81

**Česká republika**

Biogen (Czech Republic) s.r.o.  
Tel: + 420 228 884 152

**Danmark**

Biogen (Denmark) A/S  
Tlf.: + 45 78 79 37 53

**Deutschland**

Biogen GmbH  
Tel: + 49 (0)89 996 177 00

**Eesti**

Biogen Estonia OÜ  
Tel: + 372 6 68 30 56

**Ελλάδα**

Genesis Pharma S.A.  
Τηλ: + 30 211 176 8555

**España**

Biogen Spain, S.L.  
Tel: + 34 931 790 519

**France**

Biogen France SAS  
Tél: + 33 (0)1 776 968 14

**Hrvatska**

Ewopharma d.o.o  
Tel: + 385 (0)1 777 64 37

**Ireland**

Biogen Idec (Ireland) Ltd.  
Tel: +353 (0)1 513 33 33

**Ísland**

Icepharma hf.  
Sími: + 354 800 9836

**Italia**

Biogen Italia s.r.l.  
Tel: + 39 (0)6 899 701 50

**Κύπρος**

Genesis Pharma (Cyprus) Ltd  
Τηλ: + 357 22 00 04 93

**Lietuva**

Biogen Lithuania UAB  
Tel: +370 52 07 91 38

**Luxembourg/Luxemburg**

Biogen Belgium NV/SA  
Tél/Tel: +35 227 772 038

**Magyarország**

Biogen Hungary Kft.  
Tel.: + 36 1 848 04 64

**Malta**

Pharma.MT Ltd  
Tel: + 356 27 78 15 79

**Nederland**

Biogen Netherlands B.V.  
Tel: + 31 (0)20 808 02 70

**Norge**

Biogen Norway AS  
Tlf: + 47 21 93 95 87

**Österreich**

Biogen Austria GmbH  
Tel: + 43 (0)1 267 51 42

**Polska**

Biogen Poland Sp. z o.o.  
Tel.: + 48 22 116 86 94

**Portugal**

Biogen Portugal Sociedade Farmacêutica,  
Unipessoal, Lda  
Tel: + 351 308 800 792

**România**

Ewopharma AG Representative Office  
Tel: + 40 377 881 045

**Slovenija**

Biogen Pharma d.o.o.  
Tel: + 386 (0)1 888 81 07

**Slovenská republika**

Biogen Slovakia s.r.o.  
Tel: + 421 (0)2 333 257 10

**Suomi/Finland**

Biogen Finland Oy  
Puh/Tel: + 358 (0)9 427 041 08

**Sverige**

Biogen Sweden AB  
Tel: +46 (0)8 525 038 36

**Latvija**

Biogen Latvia SIA  
Tel: + 371 66 16 40 32

**United Kingdom (Northern Ireland)**

Biogen Idec (Ireland) Ltd.  
Tel: +44 (0)20 360 886 22

**Šī lietošanas instrukcija pēdējo reizi pārskatīta .**

**Citi informācijas avoti**

Sīkāka informācija par šīm zālēm ir pieejama Eiropas Zāļu aģentūras tīmekļa vietnē <http://www.ema.europa.eu>.

-----  
Tālāk sniegtā informācija paredzēta tikai veselības aprūpes speciālistiem:

Ar Flixabi ārstētiem pacientiem jāizsniedz pacienta atgādinājuma kartīte.

Lai uzlabotu bioloģisko zāļu izsekojamību, ir skaidri jāreģistrē lietoto zāļu nosaukums un sērijas numurs.

### ***Norādījumi par lietošanu un rīkošanos – uzglabāšanas nosacījumi***

Uzglabāt 2 °C–8 °C temperatūrā.

Flixabi var glabāt līdz 25 °C temperatūrai vienu laika posmu ne ilgāk par 6 mēnešiem, taču nepārsniedzot oriģinālo derīguma termiņu. Jaunais derīguma termiņš jāuzraksta uz kastītes. Pēc izņemšanas no ledusskapja Flixabi nedrīkst likt tajā atpakaļ glabāšanai.

### ***Norādījumi par lietošanu un rīkošanos – sagatavošana, atšķaidīšana un ievadīšana***

Lai uzlabotu bioloģiskas izcelsmes zāļu izsekojamību, precīzi jāfiksē ievadīto zāļu tirdzniecības nosaukums un sērijas numurs.

1. Aprēķiniet devu un nepieciešamo Flixabi flakonu skaitu. Katrā Flixabi flakonā ir 100 mg infliksimaba. Aprēķiniet kopējo nepieciešamo sagatavojamā Flixabi šķīduma tilpumu.
2. Katra Flixabi flakona saturu izšķīdiniet 10 ml ūdens injekcijām aseptiskos apstākļos, izmantojot šļirci ar 21. izmēra (0,8 mm) vai tievāku adatu. Noņemiet no flakona vāciņu un notīriet virsmu ar 70% spirta salveti. Caur gumijas korķīša centru ieduriet šļirces adatu flakonā un virziet injekciju ūdens strūklu pret flakona stikla sienīšu. Viegli pavirpiniet flakonu, lai liofilizētais pulveris izšķīstu. Izvairieties no ilgstošas vai enerģiskas kratīšanas. NEKRATIET. Parasti šķīdums sagatavošanas laikā putojas. Atstājiet sagatavoto šķīdumu uz 5 minūtēm. Pārbaudiet, vai šķīdums ir bezkrāsains vai viegli iedzeltens un opalescējošs. Šķīdumā var veidoties dažas smalkas caurspīdīgas daļiņas, jo infliksimabs ir proteīns. Nelietojiet šķīdumu, ja redzamas duļķainas daļiņas, mainījusies krāsa vai redzamas svešas daļiņas.
3. Atšķaidiet kopējo sagatavotā Flixabi šķīduma devu līdz 250 ml ar 9 mg/ml (0,9%) nātrija hlorīda šķīdumu infūzijām. Neatšķaidiet sagatavoto Flixabi šķīdumu ar citiem šķīdinātājiem. Atšķaidīt var, atvelkot sagatavotajam Flixabi tilpumam atbilstošu 9 mg/ml (0,9%) nātrija hlorīda infūziju šķīduma tilpumu no 250 ml stikla pudeles vai infūziju maisiņa. Lēnām ievadiet kopējo sagatavotā Flixabi šķīduma tilpumu 250 ml infūziju pudelē vai maisiņā. Lēnām samaisiet. Ja tilpums pārsniedz 250 ml, lietojiet lielāku infūzijas maisu (piemēram, 500 ml, 1000 ml) vai izmantojiet vairākus 250 ml infūzijas maisus, lai nodrošinātu, ka infūzijas šķīduma koncentrācija nepārsniedz 4 mg/ml. Ja pēc sagatavošanas un atšķaidīšanas infūzijas šķīdums tiek uzglabāts ledusskapī, tad pirms 4. darbības (infūzijas) tam ir jāļauj sasilt 25 °C istabas temperatūrā 3 stundas. Uzglabāšana ilgāk par 24 stundām 2 °C–8 °C temperatūrā attiecas tikai uz Flixabi sagatavošanu infūzijas maisā.
4. Infūzijas šķīdumu ievadiet laika periodā, kas nav īsāks par ieteikto infūzijas laiku. Lietojiet tikai sterilu, apirogēnu, proteīnus maz saistošu filtru (poru izmērs 1,2 mikrometri vai mazāks). Tā kā šķīdums nesatur konservantus, infūziju ieteicams sākt pēc iespējas ātrāk vai 3 stundu laikā pēc sagatavošanas un atšķaidīšanas. Ja to nelieto nekavējoties, par tā uzglabāšanas laiku un apstākļiem pirms lietošanas ir atbildīgs lietotājs, un tam parasti nevajadzētu būt ilgākam par 24 stundām 2 °C–8 °C temperatūrā, ja vien sagatavošana/atšķaidīšana veikta kontrolētos un validētos aseptiskos apstākļos. Neglabājiet neizlietoto infūziju šķīduma daļu atkārtotai lietošanai.
5. Nav veikti fizikālās un bioķīmiskās saderības pētījumi, lai novērtētu Flixabi lietošanu vienlaikus ar citiem līdzekļiem. Neievadiet Flixabi infūzijas veidā vienā intravenozā sistēmā ar citām zālēm.

6. Pirms lietošanas vizuāli pārbaudiet Flixabi, vai nav redzamas svešas daļiņas un vai nav mainījies krāsa. Nelietojiet šķīdumu, ja redzamas duļķainas daļiņas, mainījies krāsa vai redzamas svešas daļiņas.
7. Neizlietotās zāles vai izlietotie materiāli jāiznīcina atbilstoši vietējām prasībām.