

**ΠΑΡΑΡΤΗΜΑ Ι**  
**ΠΕΡΙΛΗΨΗ ΤΩΝ ΧΑΡΑΚΤΗΡΙΣΤΙΚΩΝ ΤΟΥ ΠΡΟΪΟΝΤΟΣ**

▼ Το φάρμακο αυτό τελεί υπό συμπληρωματική παρακολούθηση. Αυτό θα επιτρέψει το γρήγορο προσδιορισμό νέων πληροφοριών ασφάλειας. Ζητείται από τους επαγγελματίες υγείας να αναφέρουν οποιοδήποτε πιθανολογούμενες ανεπιθύμητες ενέργειες. Βλ. παράγραφο 4.8 για τον τρόπο αναφοράς ανεπιθύμητων ενεργειών.

## 1. ΟΝΟΜΑΣΙΑ ΤΟΥ ΦΑΡΜΑΚΕΥΤΙΚΟΥ ΠΡΟΪΟΝΤΟΣ

Zessly 100 mg κόνις για πυκνό σκεύασμα για παρασκευή διαλύματος προς έγχυση.

## 2. ΠΟΙΟΤΙΚΗ ΚΑΙ ΠΟΣΟΤΙΚΗ ΣΥΝΘΕΣΗ

Κάθε φιαλίδιο περιέχει 100 mg infliximab. Το infliximab είναι ένα χμιαϊκό μονοκλωνικό IgG1 αντίσωμα ανθρώπου-ποντικού που παράγεται σε κύτταρα ωοθηκών κινεζικού κρικητού (CHO) με τεχνολογία ανασυνδυασμένου DNA. Μετά την ανασύσταση, κάθε ml περιέχει 10 mg infliximab.

Για τον πλήρη κατάλογο των εκδόχων, βλ. παράγραφο 6.1.

## 3. ΦΑΡΜΑΚΟΤΕΧΝΙΚΗ ΜΟΡΦΗ

Κόνις για πυκνό σκεύασμα για παρασκευή διαλύματος προς έγχυση (κόνις για πυκνό σκεύασμα).

Η κόνις είναι ένα λυοφιλοποιημένο λευκό σύμπηκτο.

## 4. ΚΛΙΝΙΚΕΣ ΠΛΗΡΟΦΟΡΙΕΣ

### 4.1 Θεραπευτικές ενδείξεις

#### Ρευματοειδής αρθρίτιδα

Το Zessly σε συνδυασμό με τη μεθοτρεξάτη ενδείκνυται για τη μείωση των σημείων και των συμπτωμάτων, καθώς και τη βελτίωση της φυσικής λειτουργίας σε:

- ενήλικες ασθενείς με ενεργή νόσο όταν η ανταπόκριση στα τροποποιητικά της νόσου αντιρρευματικά φάρμακα (DMARDs), συμπεριλαμβανομένης της μεθοτρεξάτης, ήταν ανεπαρκής.
- ενήλικες ασθενείς με σοβαρή, ενεργή και προοδευτική νόσο που δεν έχουν προηγουμένως λάβει μεθοτρεξάτη ή άλλα DMARDs.

Σε αυτούς τους πληθυσμούς ασθενών αποδείχθηκε μία μείωση του ρυθμού εξέλιξης της βλάβης της άρθρωσης, όπως μετράται με ακτινογραφία (βλ. παράγραφο 5.1).

#### Νόσος του Crohn σε ενήλικες

Το Zessly ενδείκνυται για:

- τη θεραπευτική αντιμετώπιση της μέτριας έως σοβαρής, ενεργής νόσου του Crohn, σε ενήλικες ασθενείς που δεν έχουν ανταποκριθεί παρά την υποβολή σε πλήρη και επαρκή αγωγή με κορτικοστεροειδές ή/και ανοσοκατασταλτικό παρασκεύασμα, ή σε ασθενείς που δεν επιδεικνύουν ανοχή στις εν λόγω θεραπείες ή για τους οποίους αντενδείκνυται ιατρικά οι θεραπείες αυτές.
- τη θεραπευτική αντιμετώπιση της ενεργής νόσου του Crohn με παρουσία συριγγίων, σε ενήλικες ασθενείς που δεν έχουν ανταποκριθεί, παρά την υποβολή σε πλήρη και επαρκή θεραπεία με συμβατική αγωγή (συμπεριλαμβανομένων των αντιβιοτικών, της παροχέτευσης και της ανοσοκατασταλτικής θεραπείας).

## Νόσος του Crohn σε παιδιατρικούς ασθενείς

Το Zessly ενδείκνυται για τη θεραπευτική αντιμετώπιση σοβαρής, ενεργής νόσου του Crohn, σε παιδιά και εφήβους ηλικίας 6 έως 17 ετών, που δεν έχουν ανταποκριθεί σε συμβατική θεραπεία που περιλαμβάνει ένα κορτικοστεροειδές, ένα ανοσοτροποποιητικό και πρωτογενή θρεπτική θεραπεία, ή οι οποίοι είναι δυσανεκτικοί σε ή έχουν αντενδείξεις για τέτοιες θεραπείες. Το infliximab έχει μελετηθεί μόνο σε συνδυασμό με συμβατικές ανοσοκατασταλτικές θεραπείες.

## Ελκώδης κολίτιδα

Το Zessly ενδείκνυται για τη θεραπευτική αντιμετώπιση της μέτριας έως σοβαρής, ενεργής ελκώδους κολίτιδας σε ενήλικες ασθενείς οι οποίοι είχαν ανεπαρκή ανταπόκριση στη συμβατική θεραπεία, συμπεριλαμβανομένων των κορτικοστεροειδών και των 6-μερκαπτοπουρίνη (6-MP) ή αζαθειοπρίνη (AZA), ή οι οποίοι είναι δυσανεκτικοί σε ή έχουν ιατρικές αντενδείξεις για τέτοιες θεραπείες.

## Παιδιατρική ελκώδης κολίτιδα

Το Zessly ενδείκνυται για τη θεραπευτική αντιμετώπιση της σοβαρής, ενεργής ελκώδους κολίτιδας σε παιδιά και εφήβους ηλικίας 6 έως 17 ετών, οι οποίοι είχαν ανεπαρκή ανταπόκριση στη συμβατική θεραπεία, συμπεριλαμβανομένων των κορτικοστεροειδών και των 6-MP ή AZA, ή οι οποίοι εμφανίζουν δυσανεξία ή έχουν ιατρικές αντενδείξεις για τέτοιες θεραπείες.

## Αγκυλοποιητική σπονδυλίτιδα

Το Zessly ενδείκνυται για τη θεραπευτική αντιμετώπιση της σοβαρής, ενεργής αγκυλοποιητικής σπονδυλίτιδας, σε ενήλικες ασθενείς που δεν ανταποκρίνονται επαρκώς στη συμβατική θεραπεία.

## Ψωριασική αρθρίτιδα

Το Zessly ενδείκνυται για τη θεραπευτική αντιμετώπιση της ενεργής και προοδευτικής ψωριασικής αρθρίτιδας σε ενήλικες ασθενείς όταν η ανταπόκριση σε προηγούμενη θεραπεία με DMARD ήταν ανεπαρκής.

Το Zessly θα πρέπει να χορηγείται

- σε συνδυασμό με μεθοτρεξάτη
- ή μόνο του σε ασθενείς οι οποίοι δείχνουν δυσανεξία στη μεθοτρεξάτη ή για τους οποίους η μεθοτρεξάτη αντενδείκνυται

Το infliximab έδειξε να βελτιώνει τη φυσική λειτουργία σε ασθενείς με ψωριασική αρθρίτιδα και να μειώνει την ταχύτητα προόδου της κάκωσης των περιφερικών αρθρώσεων όπως μετρήθηκε με ακτινογραφία σε ασθενείς με πολυαρθρικές συμμετρικές υποομάδες της νόσου (βλ. παράγραφο 5.1).

## Ψωρίαση

Το Zessly ενδείκνυται για τη θεραπεία της μέτριας έως σοβαρής ψωρίασης κατά πλάκας σε ενήλικες ασθενείς οι οποίοι απέτυχαν να ανταποκριθούν σε, ή οι οποίοι έχουν αντένδειξη σε, ή είναι δυσανεκτικοί σε άλλη συστηματική θεραπεία περιλαμβανομένης της κυκλοσπορίνης, της μεθοτρεξάτης ή της PUVA (βλ. παράγραφο 5.1).

## **4.2 Δοσολογία και τρόπος χορήγησης**

Η αγωγή με Zessly θα πρέπει να εκκινείται και να επιβλέπεται από κατάλληλους γιατρούς πεπειραμένους στη διάγνωση και τη θεραπεία της ρευματοειδούς αρθρίτιδας, των φλεγμονωδών νόσων του εντέρου, της αγκυλοποιητικής σπονδυλίτιδας, της ψωριασικής αρθρίτιδας ή της ψωρίασης. Το Zessly θα πρέπει να χορηγείται ενδοφλεβίως. Οι εγχύσεις Zessly θα πρέπει να χορηγούνται από κατάλληλους επαγγελματίες υγείας εκπαιδευμένους να εντοπίζουν οποιαδήποτε θέματα σχετιζόμενα με την έγχυση. Στους ασθενείς που λαμβάνουν αγωγή με Zessly θα πρέπει να δίνεται το φύλλο οδηγιών χρήσης και η κάρτα υπενθύμισης ασθενούς.

Κατά τη διάρκεια της θεραπείας με Zessly, οι λοιπές ταυτόχρονες θεραπείες, π.χ. κορτικοστεροειδή και ανοσοκατασταλτικά, θα πρέπει να χορηγούνται κατά τον καλύτερο δυνατό τρόπο.

### Δοσολογία

*Ενήλικες (≥ 18 ετών)*

#### Ρευματοειδής αρθρίτιδα

3 mg/kg χορηγούμενα ως μία ενδοφλέβια έγχυση ακολουθούμενα από επιπρόσθετες δόσεις έγχυσης 3 mg/kg στη 2η και 6η εβδομάδα μετά την πρώτη έγχυση, και στη συνέχεια κάθε 8 εβδομάδες.

Το Zessly πρέπει να χορηγείται ταυτόχρονα με μεθοτρεξάτη.

Διαθέσιμα στοιχεία δείχνουν ότι η κλινική ανταπόκριση επιτυγχάνεται συνήθως μέσα σε 12 εβδομάδες θεραπείας. Εάν ένας ασθενής έχει μία ανεπαρκή ανταπόκριση ή χάσει την ανταπόκριση μετά από αυτήν την περίοδο, θα πρέπει να γίνεται εκτίμηση για αύξηση της δόσης σταδιακά κατά περίπου 1,5 mg/kg, μέχρι ένα μέγιστο των 7,5 mg/kg κάθε 8 εβδομάδες. Εναλλακτικά, θα πρέπει να εκτιμάται η χορήγηση 3 mg/kg με συχνότητα κάθε 4 εβδομάδες. Εάν επιτευχθεί επαρκής ανταπόκριση, οι ασθενείς θα πρέπει να συνεχίσουν με την επιλεγμένη δόση ή τη συχνότητα της δόσης. Η συνέχιση της θεραπείας θα πρέπει να επανεξετάζεται προσεκτικά σε ασθενείς οι οποίοι δεν εμφανίζουν ένδειξη θεραπευτικού οφέλους μέσα στις πρώτες 12 εβδομάδες της θεραπείας ή μετά την προσαρμογή της δόσης.

#### Μέτρια έως σοβαρή, ενεργή νόσος του Crohn

5 mg/kg χορηγούμενα ως μία ενδοφλέβια έγχυση ακολουθούμενη από μία επιπρόσθετη έγχυση 5 mg/kg 2 εβδομάδες μετά την πρώτη έγχυση. Εάν κάποιος ασθενής δεν ανταποκριθεί μετά από 2 δόσεις, δεν θα πρέπει να χορηγηθεί πρόσθετη θεραπεία με infliximab. Τα διαθέσιμα στοιχεία δεν τεκμηριώνουν την περαιτέρω θεραπεία με infliximab, σε ασθενείς που δεν ανταποκρίνονται μέσα σε 6 εβδομάδες από την αρχική έγχυση.

Σε ασθενείς που ανταποκρίνονται, οι εναλλακτικές στρατηγικές για τη συνέχιση της θεραπείας είναι:

- Συντήρηση: Πρόσθετη έγχυση των 5 mg/kg στις 6 εβδομάδες μετά την αρχική δόση, ακολουθούμενη από εγχύσεις κάθε 8 εβδομάδες ή
- Επαναχορήγηση: Έγχυση των 5 mg/kg εάν τα σημεία και τα συμπτώματα της νόσου υποτροπιάσουν (βλ. «Επαναχορήγηση» παρακάτω και παράγραφο 4.4).

Παρ' όλο που εκλείπουν συγκριτικά στοιχεία, περιορισμένα δεδομένα σε ασθενείς που αρχικά ανταποκρίθηκαν σε 5 mg/kg αλλά που έχασαν την ανταπόκριση δείχνουν ότι ορισμένοι ασθενείς μπορεί να ανακτήσουν την ανταπόκριση με κλιμάκωση της δόσης (βλ. παράγραφο 5.1). Η συνέχιση της θεραπείας θα πρέπει να επανεξετάζεται προσεκτικά σε ασθενείς οι οποίοι δεν εμφανίζουν ένδειξη θεραπευτικού οφέλους μετά την προσαρμογή της δόσης.

#### Ενεργή νόσος του Crohn με παρουσία συριγγίων

5 mg/kg χορηγούμενα ως μία ενδοφλέβια έγχυση ακολουθούμενη από επιπρόσθετες εγχύσεις των 5 mg/kg στη 2η και 6η εβδομάδα μετά την πρώτη έγχυση. Εάν έπειτα από 3 δόσεις ο ασθενής δεν ανταποκριθεί, δεν θα πρέπει να χορηγηθεί πρόσθετη θεραπεία με infliximab.

Σε ασθενείς που ανταποκρίνονται, οι εναλλακτικές στρατηγικές για τη συνέχιση της θεραπείας είναι:

- Συντήρηση: Πρόσθετες εγχύσεις των 5 mg/kg κάθε 8 εβδομάδες ή
- Επαναχορήγηση: Έγχυση των 5 mg/kg εάν τα σημεία και τα συμπτώματα της νόσου υποτροπιάσουν, ακολουθούμενη από εγχύσεις των 5 mg/kg κάθε 8 εβδομάδες (βλ. «Επαναχορήγηση» παρακάτω και παράγραφο 4.4).

Παρ' όλο που εκλείπουν συγκριτικά στοιχεία, περιορισμένα δεδομένα σε ασθενείς που αρχικά

ανταποκρίθηκαν σε 5 mg/kg αλλά που έχασαν την ανταπόκριση δείχνουν ότι ορισμένοι ασθενείς μπορεί να ανακτήσουν την ανταπόκριση με κλιμάκωση της δόσης (βλ. παράγραφο 5.1). Η συνέχιση της θεραπείας θα πρέπει να επανεξετάζεται προσεκτικά σε ασθενείς οι οποίοι δεν εμφανίζουν ένδειξη θεραπευτικού οφέλους μετά την προσαρμογή της δόσης.

Στη νόσο του Crohn, η εμπειρία με επαναχορήγηση εάν τα σημεία και τα συμπτώματα της νόσου υποτροπιάσουν είναι περιορισμένη και συγκριτικά στοιχεία για το όφελος/κίνδυνο αυτών των εναλλακτικών στρατηγικών για τη συνεχιζόμενη θεραπεία λείπουν.

#### Ελκώδης κολίτιδα

5 mg/kg χορηγούμενα ως μία ενδοφλέβια έγχυση ακολουθούμενα από επιπρόσθετες δόσεις έγχυσης 5 mg/kg στη 2<sup>η</sup> και 6<sup>η</sup> εβδομάδα μετά την πρώτη έγχυση, και μετά κάθε 8 εβδομάδες.

Διαθέσιμα στοιχεία δείχνουν ότι η κλινική ανταπόκριση επιτυγχάνεται συνήθως μέσα σε 14 εβδομάδες θεραπείας, δηλ. τρεις δόσεις. Η συνέχιση της θεραπείας θα πρέπει να επανεξετάζεται προσεκτικά σε ασθενείς οι οποίοι δεν εμφανίζουν ένδειξη θεραπευτικού οφέλους μέσα σε αυτή τη χρονική περίοδο.

#### Αγκυλοποιητική σπονδυλίτιδα

Χορηγείται δόση 5 mg/kg ως ενδοφλέβια έγχυση και ακολουθείται από επιπρόσθετες δόσεις έγχυσης των 5 mg/kg τη 2<sup>η</sup> και την 6<sup>η</sup> εβδομάδα μετά την πρώτη έγχυση, και μετά κάθε 6 έως 8 εβδομάδες. Εάν ο ασθενής δεν ανταποκριθεί μέχρι την έκτη εβδομάδα (δηλ. μετά από 2 δόσεις), δεν θα πρέπει να του δοθεί επιπλέον θεραπεία με infliximab.

#### Ψωριασική αρθρίτιδα

5 mg/kg χορηγούμενα ως μία ενδοφλέβια έγχυση ακολουθούμενα από επιπρόσθετες δόσεις έγχυσης 5 mg/kg στη 2<sup>η</sup> και 6<sup>η</sup> εβδομάδα μετά την πρώτη έγχυση, και μετά κάθε 8 εβδομάδες.

#### Ψωρίαση

5 mg/kg χορηγούμενα ως μία ενδοφλέβια έγχυση ακολουθούμενα από επιπρόσθετες δόσεις έγχυσης 5 mg/kg στη 2<sup>η</sup> και 6<sup>η</sup> εβδομάδα μετά την πρώτη έγχυση, και μετά κάθε 8 εβδομάδες. Εάν κάποιος ασθενής δεν δείξει ανταπόκριση μετά από 14 εβδομάδες (δηλ. μετά από 4 δόσεις), δεν θα πρέπει να του δοθεί επιπλέον θεραπεία με infliximab.

#### Επαναχορήγηση για τη νόσο του Crohn και τη ρευματοειδή αρθρίτιδα

Εάν τα σημεία και τα συμπτώματα της νόσου υποτροπιάσουν, το Zessly μπορεί να επαναχορηγηθεί εντός 16 εβδομάδων μετά την τελευταία έγχυση. Σε κλινικές μελέτες, όψιμες αντιδράσεις υπερευαισθησίας ήταν όχι συχνές και εμφανίστηκαν μετά από διαστήματα χωρίς αγωγή με infliximab μικρότερα του 1 έτους (βλ. παραγράφους 4.4 και 4.8). Η ασφάλεια και η αποτελεσματικότητα της επαναχορήγησης μετά από διάστημα μεγαλύτερο των 16 εβδομάδων χωρίς αγωγή με το infliximab δεν έχει τεκμηριωθεί. Αυτό ισχύει και για τους ασθενείς με νόσο του Crohn και για τους ασθενείς με ρευματοειδή αρθρίτιδα.

#### Επαναχορήγηση για ελκώδη κολίτιδα

Η ασφάλεια και η αποτελεσματικότητα της επαναχορήγησης, πλην της χορήγησης κάθε 8 εβδομάδες, δεν έχει τεκμηριωθεί (βλ. παραγράφους 4.4 και 4.8).

#### Επαναχορήγηση για την αγκυλοποιητική σπονδυλίτιδα

Η ασφάλεια και η αποτελεσματικότητα της επαναχορήγησης, πλην της χορήγησης κάθε 6η και 8η εβδομάδα, δεν έχει τεκμηριωθεί (βλ. παραγράφους 4.4 και 4.8).

### Επαναχορήγηση για την ψωριασική αρθρίτιδα

Η ασφάλεια και η αποτελεσματικότητα της επαναχορήγησης, πλην της χορήγησης κάθε 8 εβδομάδες, δεν έχει τεκμηριωθεί (βλ. παραγράφους 4.4 και 4.8).

### Επαναχορήγηση για την ψωρίαση

Η περιορισμένη εμπειρία από την επαναθεραπεία με μία εφάπαξ δόση infliximab στην ψωρίαση μετά από ένα διάστημα 20 εβδομάδων υποδηλώνει μειωμένη αποτελεσματικότητα και υψηλότερη επίπτωση των ήπιων έως μέτριων αντιδράσεων έγχυσης όταν συγκρίνονται με το αρχικό σχήμα εφόδου (βλ. παράγραφο 5.1).

Η περιορισμένη εμπειρία από την επαναθεραπεία μετά από έξαρση της νόσου με ένα σχήμα επανεφόδου υποδεικνύει υψηλότερη επίπτωση των αντιδράσεων έγχυσης, συμπεριλαμβανομένων ορισμένων σοβαρών, συγκριτικά με θεραπεία συντήρησης 8 εβδομάδων (βλ. παράγραφο 4.8).

### Επαναχορήγηση για όλες τις ενδείξεις

Σε περίπτωση που διακοπεί η θεραπεία συντήρησης και υπάρχει ανάγκη για επανεκκίνηση της θεραπείας, η χρήση ενός σχήματος επανεφόδου δεν συνιστάται (βλ. παράγραφο 4.8). Σε αυτήν την περίπτωση, το Zessly θα πρέπει να επανεκκινείται ως εφάπαξ δόση ακολουθούμενη από τις συνιστώμενες δόσεις συντήρησης που περιγράφονται παραπάνω.

### Ειδικό πληθυσμό

#### Ηλικιωμένοι

Δεν έχουν διεξαχθεί συγκεκριμένες μελέτες για το infliximab σε ηλικιωμένους ασθενείς. Δεν παρατηρήθηκαν σημαντικές διαφορές σχετιζόμενες με την ηλικία στην κάθαρση ή στον όγκο κατανομής σε κλινικές μελέτες. Δεν απαιτείται προσαρμογή της δόσης (βλ. παράγραφο 5.2). Για περισσότερες πληροφορίες σχετικά με την ασφάλεια του infliximab σε ηλικιωμένους ασθενείς βλ. παραγράφους 4.4 και 4.8.

#### Νεφρική ή/και ηπατική δυσλειτουργία

Το infliximab δεν έχει μελετηθεί σε αυτούς τους πληθυσμούς των ασθενών. Δεν μπορεί να γίνει σύσταση της δόσης (βλ. παράγραφο 5.2).

#### Παιδιατρικός πληθυσμός

#### Νόσος του Crohn (6 έως 17 ετών)

5 mg/kg χορηγούμενα ως μία ενδοφλέβια έγχυση ακολουθούμενα από επιπρόσθετες δόσεις έγχυσης 5 mg/kg στη 2η και 6η εβδομάδα μετά την πρώτη έγχυση, και μετά κάθε 8 εβδομάδες. Τα διαθέσιμα δεδομένα δεν στηρίζουν την περαιτέρω θεραπεία με infliximab σε παιδιά και εφήβους που δεν ανταποκρίνονται μέσα στις πρώτες 10 εβδομάδες θεραπείας (βλ. παράγραφο 5.1).

Ορισμένοι ασθενείς μπορεί να χρειάζονται ένα μικρότερο διάστημα χορήγησης για να διατηρήσουν το κλινικό όφελος, ενώ για άλλους ένα μεγαλύτερο διάστημα χορήγησης μπορεί να είναι επαρκές. Οι ασθενείς, στους οποίους το διάστημα χορήγησης μειώθηκε σε λιγότερο από 8 εβδομάδες, μπορεί να βρίσκονται σε υψηλότερο κίνδυνο για ανεπιθύμητες αντιδράσεις. Θα πρέπει να εξετάζεται προσεκτικά το ενδεχόμενο συνεχιζόμενης θεραπείας με μειωμένο διάστημα χορήγησης για εκείνους τους ασθενείς, για τους οποίους δεν υπάρχουν αποδείξεις επιπρόσθετου θεραπευτικού οφέλους έπειτα από κάποια αλλαγή στο διάστημα χορήγησης.

Η ασφάλεια και η αποτελεσματικότητα του infliximab δεν έχουν μελετηθεί σε παιδιά με νόσο του Crohn ηλικίας κάτω των 6 ετών. Τα παρόντα διαθέσιμα φαρμακοκινητικά δεδομένα περιγράφονται στην παράγραφο 5.2, αλλά δεν μπορεί να γίνει σύσταση για τη δοσολογία σε παιδιά μικρότερα των

6 ετών.

#### Ελκώδης κολίτιδα (6 έως 17 ετών)

5 mg/kg χορηγούμενα ως μία ενδοφλέβια έγχυση, ακολουθούμενα από επιπρόσθετες δόσεις έγχυσης 5 mg/kg στη 2η και 6η εβδομάδα μετά την πρώτη έγχυση, και μετά κάθε 8 εβδομάδες. Τα διαθέσιμα δεδομένα δεν υποστηρίζουν την περαιτέρω θεραπεία με infliximab σε παιδιατρικούς ασθενείς που δεν ανταποκρίνονται μέσα στις πρώτες 8 εβδομάδες θεραπείας (βλ. παράγραφο 5.1).

Η ασφάλεια και η αποτελεσματικότητα του infliximab δεν έχουν μελετηθεί σε παιδιά με ελκώδη κολίτιδα ηλικίας κάτω των 6 ετών. Τα παρόντα διαθέσιμα φαρμακοκινητικά δεδομένα περιγράφονται στην παράγραφο 5.2, αλλά δεν μπορεί να γίνει σύσταση για τη δοσολογία σε παιδιά μικρότερα των 6 ετών.

#### Ψωρίαση

Η ασφάλεια και η αποτελεσματικότητα του infliximab σε παιδιά και εφήβους ηλικίας κάτω των 18 ετών για την ένδειξη της ψωρίασης δεν έχουν τεκμηριωθεί. Τα παρόντα διαθέσιμα δεδομένα περιγράφονται στην παράγραφο 5.2, αλλά δεν μπορεί να γίνει σύσταση για τη δοσολογία.

#### Νεανική ιδιοπαθής αρθρίτιδα, ψωριασική αρθρίτιδα και αγκυλοποιητική σπονδυλίτιδα

Η ασφάλεια και η αποτελεσματικότητα του infliximab σε παιδιά και εφήβους ηλικίας κάτω των 18 ετών για τις ενδείξεις της νεανικής ιδιοπαθούς αρθρίτιδας, της ψωριασικής αρθρίτιδας και της αγκυλοποιητικής σπονδυλίτιδας δεν έχουν τεκμηριωθεί. Τα παρόντα διαθέσιμα δεδομένα περιγράφονται στην παράγραφο 5.2, αλλά δεν μπορεί να γίνει σύσταση για τη δοσολογία.

#### Νεανική ρευματοειδής αρθρίτιδα

Η ασφάλεια και η αποτελεσματικότητα του infliximab σε παιδιά και εφήβους ηλικίας κάτω των 18 ετών για την ένδειξη της νεανικής ρευματοειδούς αρθρίτιδας δεν έχουν τεκμηριωθεί. Τα παρόντα διαθέσιμα δεδομένα περιγράφονται στις παραγράφους 4.8 και 5.2, αλλά δεν μπορεί να γίνει σύσταση για τη δοσολογία.

#### Τρόπος χορήγησης

Το Zessly θα πρέπει να χορηγείται ενδοφλεβίως εντός χρονικού διαστήματος 2 ωρών. Όλοι οι ασθενείς στους οποίους χορηγείται Zessly θα πρέπει να παρακολουθούνται τουλάχιστον επί 1-2 ώρες μετά την έγχυση για την εμφάνιση οξείων αντιδράσεων που σχετίζονται με την έγχυση. Πρέπει να διατίθεται εξοπλισμός αντιμετώπισης επειγόντων περιστατικών, όπως αδρεναλίνη, αντιισταμινικά, κορτικοστεροειδή και τεχνητός αεραγωγός. Στους ασθενείς μπορεί να δοθεί πριν από τη θεραπεία, για παράδειγμα, αντιισταμινικό, υδροκορτιζόνη ή/και παρακεταμόλη και μπορεί να μειωθεί ο ρυθμός έγχυσης, προκειμένου να μειωθεί ο κίνδυνος αντιδράσεων που σχετίζονται με την έγχυση, ειδικά εάν έχουν υπάρξει στο παρελθόν αντιδράσεις σχετιζόμενες με την έγχυση (βλ. παράγραφο 4.4).

#### Βραχείες εγχύσεις για όλες τις ενδείξεις σε ενήλικες

Σε προσεκτικά επιλεγμένους ενήλικες ασθενείς, οι οποίοι έχουν ανεχθεί τουλάχιστον 3 αρχικές 2-ωρες εγχύσεις του Zessly (φάση εφόδου) και λαμβάνουν θεραπεία συντήρησης, μπορεί να εκτιμηθεί η χορήγηση μεταγενέστερων εγχύσεων εντός χρονικού διαστήματος όχι μικρότερου από 1 ώρα. Εάν εμφανιστεί κάποια αντίδραση έγχυσης σχετιζόμενη με βραχεία έγχυση, μπορεί να εκτιμηθεί η δυνατότητα μείωσης του ρυθμού έγχυσης σε μελλοντικές εγχύσεις, εφόσον πρόκειται να συνεχιστεί η θεραπεία. Βραχείες εγχύσεις σε δόσεις > 6 mg/kg δεν έχουν μελετηθεί (βλ. παράγραφο 4.8).

Για οδηγίες παρασκευής και χορήγησης, βλ. παράγραφο 6.6.

### 4.3 Αντενδείξεις

Υπερευαισθησία στη δραστική ουσία, σε άλλες πρωτεΐνες του ποντικού ή σε κάποιο από τα έκδοχα που αναφέρονται στην παράγραφο 6.1.

Ασθενείς με φυματίωση ή άλλες σοβαρές λοιμώξεις όπως σήψη, αποστήματα και ευκαιριακές λοιμώξεις (βλ. παράγραφο 4.4).

Ασθενείς με μέτριας ή βαριάς μορφής καρδιακή ανεπάρκεια (NYHA κατηγορία III/IV) (βλ. παραγράφους 4.4 και 4.8).

### 4.4 Ειδικές προειδοποιήσεις και προφυλάξεις κατά τη χρήση

#### Ιχνηλασιμότητα

Προκειμένου να βελτιωθεί η ιχνηλασιμότητα των βιολογικών φαρμακευτικών προϊόντων, η εμπορική ονομασία και ο αριθμός παρτίδας του χορηγούμενου προϊόντος θα πρέπει να καταγράφονται με σαφήνεια.

#### Αντιδράσεις κατά την έγχυση και υπερευαισθησία

Το infliximab έχει συνδυαστεί με οξείες αντιδράσεις σχετιζόμενες με την έγχυση, συμπεριλαμβανομένης της αναφυλακτικής καταπληξίας και όψιμων αντιδράσεων υπερευαισθησίας (βλ. παράγραφο 4.8).

Οξείες αντιδράσεις από την έγχυση, συμπεριλαμβανομένων των αναφυλακτικών αντιδράσεων, μπορεί να εμφανιστούν κατά τη διάρκεια (μέσα σε δευτερόλεπτα) ή μέσα σε λίγες ώρες μετά την έγχυση. Εάν εμφανιστούν οξείες αντιδράσεις από την έγχυση, η έγχυση πρέπει να διακοπεί αμέσως. Θα πρέπει να διατίθεται εξοπλισμός αντιμετώπισης επειγόντων περιστατικών, όπως αδρεναλίνη, αντιισταμινικά, κορτικοστεροειδή και ένας τεχνητός αεραγωγός. Οι ασθενείς μπορεί να λάβουν προηγουμένως φαρμακευτική αγωγή με π.χ. αντιισταμινικό παρασκευάσμα, υδροκορτιζόνη ή/και παρακεταμόλη για να προληφθούν οι ήπιες και παροδικές αντιδράσεις.

Ενδέχεται να αναπτυχθούν αντισώματα προς το infliximab τα οποία έχουν συσχετιστεί με αυξημένη συχνότητα των αντιδράσεων κατά την έγχυση. Μία μικρή αναλογία των αντιδράσεων έγχυσης ήταν σοβαρές αλλεργικές αντιδράσεις. Έχει επίσης παρατηρηθεί συσχέτιση μεταξύ της ανάπτυξης αντισωμάτων προς το infliximab και μειωμένης διάρκειας της ανταπόκρισης. Η ταυτόχρονη χορήγηση ανοσοτροποποιητικών έχει συσχετιστεί με χαμηλότερη επίπτωση των αντισωμάτων προς το infliximab και με μείωση της συχνότητας των αντιδράσεων έγχυσης. Το αποτέλεσμα της ταυτόχρονης θεραπείας με ανοσοτροποποιητικά ήταν μεγαλύτερο στους ασθενείς που έλαβαν επεισοδιακά θεραπεία σε σχέση με τους ασθενείς που τους δόθηκε θεραπεία συντήρησης. Οι ασθενείς που διακόπτουν τα ανοσοκατασταλτικά πριν από ή κατά τη διάρκεια της αγωγής με infliximab διατρέχουν μεγαλύτερο κίνδυνο να αναπτύξουν τα εν λόγω αντισώματα. Τα αντισώματα προς το infliximab δεν μπορούν να ανιχνευθούν πάντα σε δείγματα ορού. Εάν εμφανιστούν σοβαρές αντιδράσεις πρέπει να χορηγηθεί συμπτωματική αγωγή και να μη χορηγούνται περαιτέρω εγχύσεις Zessly (βλ. παράγραφο 4.8).

Σε κλινικές μελέτες, έχουν αναφερθεί όψιμες αντιδράσεις υπερευαισθησίας. Διαθέσιμα στοιχεία δείχνουν έναν αυξημένο κίνδυνο για όψιμη υπερευαισθησία με αυξανόμενο διάστημα χωρίς αγωγή με infliximab. Θα πρέπει να συμβουλευτείτε τους ασθενείς, να αναζητήσουν άμεση ιατρική συμβουλή εάν εμφανίσουν οποιαδήποτε όψιμη ανεπιθύμητη ενέργεια (βλ. παράγραφο 4.8). Εάν οι ασθενείς λάβουν επαναθεραπεία μετά από μία μακρά περίοδο, πρέπει να παρακολουθούνται στενά για σημεία και συμπτώματα όψιμης υπερευαισθησίας.

#### Λοιμώξεις

Οι ασθενείς πρέπει να παρακολουθούνται στενά για την εμφάνιση λοιμώξεων, συμπεριλαμβανομένης της φυματίωσης πριν, κατά τη διάρκεια και μετά τη θεραπεία με Zessly. Καθώς η αποβολή του infliximab μπορεί να διαρκέσει μέχρι και έξι μήνες, η παρακολούθηση θα πρέπει να συνεχίζεται σε



όλη τη διάρκεια της εν λόγω περιόδου. Η περαιτέρω θεραπεία με Zessly δεν πρέπει να συνεχίζεται αν ο ασθενής εμφανίσει σοβαρή λοίμωξη ή σήψη.

Θα πρέπει να δίνεται προσοχή όταν ενδέχεται η χρήση του Zessly σε ασθενείς με χρόνια λοίμωξη ή με ιστορικό υποτροπιάζοντων λοιμώξεων, συμπεριλαμβανομένης ταυτόχρονης ανοσοκατασταλτικής θεραπείας. Οι ασθενείς θα πρέπει να ενημερώνονται σχετικά και να αποφεύγουν την έκθεση σε παράγοντες ενδεχόμενου κινδύνου για λοιμώξεις όπως απαιτείται.

Ο παράγοντας νέκρωσης των όγκων άλφα (TNFα) μεσολαβεί στη διαδικασία της φλεγμονής και ρυθμίζει τις κυτταρικές άνοσες ανταποκρίσεις. Από στοιχεία πειραμάτων προέκυψε ότι ο TNFα αποτελεί βασικό παράγοντα για την εξάλειψη των ενδοκυτταρικών λοιμώξεων.

Η κλινική εμπειρία δείχνει ότι η άμυνα του ξενιστή ενάντια στη λοίμωξη μειώνεται σε ορισμένους ασθενείς που λαμβάνουν infliximab.

Θα πρέπει να σημειωθεί ότι καταστολή του TNFα μπορεί να αποκρύψει συμπτώματα λοίμωξης όπως πυρετό. Η πρόωμη αναγνώριση των άτυπων κλινικών εμφανίσεων των σοβαρών λοιμώξεων και της τυπικής κλινικής εμφάνισης των σπάνιων και ασυνήθιστων λοιμώξεων είναι σημαντική έτσι ώστε να ελαχιστοποιηθούν οι καθυστερήσεις στη διάγνωση και τη θεραπεία.

Οι ασθενείς που λαμβάνουν αποκλειστές του TNF είναι περισσότερο επιρρεπείς σε σοβαρές λοιμώξεις.

Έχουν παρατηρηθεί φυματίωση, βακτηριακές λοιμώξεις, συμπεριλαμβανομένης της σήψης και της πνευμονίας, διηθητικές μυκητιασικές, ιογενείς και άλλες ευκαιριακές λοιμώξεις σε ασθενείς που λάμβαναν θεραπεία με infliximab. Κάποιες από αυτές τις περιπτώσεις ήταν θανατηφόρες, οι πιο συχνά αναφερόμενες ευκαιριακές λοιμώξεις με δείκτη θνησιμότητας > 5% περιλαμβάνουν πνευμονοκύτωση, καντιντίαση, λιστερίωση και ασπεργίλλωση.

Οι ασθενείς που αναπτύσσουν μία νέα λοίμωξη ενόσω υποβάλλονται σε θεραπεία με Zessly, θα πρέπει να παρακολουθούνται στενά και να υποβάλλονται σε πλήρη διαγνωστική αξιολόγηση. Η χορήγηση του Zessly θα πρέπει να διακόπτεται εάν κάποιος ασθενής αναπτύξει μία νέα σοβαρή λοίμωξη ή σηψαιμία και κατάλληλη αντιμικροβιακή ή αντιμυκητιασική θεραπεία θα πρέπει να αρχίζει μέχρις ότου η λοίμωξη είναι ελεγχόμενη.

#### *Φυματίωση*

Έχουν γίνει αναφορές ενεργής φυματίωσης σε ασθενείς που λαμβάνουν infliximab. Θα πρέπει να σημειωθεί ότι στην πλειοψηφία αυτών των αναφορών η φυματίωση ήταν εξωπνευμονική, εμφανιζόμενη είτε ως τοπική ή γενικευμένη νόσος.

Πριν την έναρξη της θεραπείας με Zessly, όλοι οι ασθενείς πρέπει να αξιολογούνται για ενεργή και μη ενεργή («λανθάνουσα») φυματίωση. Η αξιολόγηση αυτή πρέπει να περιλαμβάνει ένα λεπτομερές ιατρικό ιστορικό με το οποίο να συνοδεύεται από προσωπικό ιστορικό φυματίωσης ή πιθανής προηγούμενης επαφής με φυματίωση και προηγούμενης ή/και τρέχουσας ανοσοκατασταλτικής θεραπείας. Όλοι οι ασθενείς θα πρέπει να υποβάλλονται στις κατάλληλες δοκιμασίες ελέγχου (π.χ. δοκιμασία δερματικής φυματίνης, ακτινογραφία θώρακος ή/και Δοκιμασία Απελευθέρωσης Ιντερφερόνης Γάμμα) (μπορεί να ισχύουν οι τοπικές οδηγίες). Συνιστάται η καταγραφή των εν λόγω ελέγχων στην κάρτα υπενθύμισης του ασθενούς. Υπενθυμίζεται στους συνταγογραφούντες ο κίνδυνος ψευδών αρνητικών αποτελεσμάτων δοκιμασίας της δερματικής φυματίνης, ιδιαίτερα σε ασθενείς που νοσούν σοβαρά ή βρίσκονται σε κατάσταση ανοσοκαταστολής.

Αν διαγνωστεί ενεργή φυματίωση, δεν πρέπει να ξεκινήσει θεραπεία με το Zessly (βλ. παράγραφο 4.3).

Εάν υπάρχει υποψία για λανθάνουσα φυματίωση, θα πρέπει να ζητείται η συμβουλή ενός γιατρού με ειδίκευση στη θεραπεία της φυματίωσης. Σε όλες τις περιπτώσεις που περιγράφονται παρακάτω, η ισορροπία οφέλους/κινδύνου της θεραπείας με Zessly θα πρέπει να εξετάζεται προσεκτικά.

Εάν διαγνωστεί μη ενεργή («λανθάνουσα») φυματίωση, η θεραπεία για λανθάνουσα φυματίωση

πρέπει να ξεκινήσει με αντιφυματική θεραπεία πριν από την έναρξη της θεραπείας με Zessly, και σύμφωνα με τις τοπικές οδηγίες.

Σε ασθενείς που έχουν αρκετούς ή σημαντικούς παράγοντες κινδύνου για φυματίωση και έχουν αρνητική δοκιμασία για λανθάνουσα φυματίωση, θα πρέπει να εξετάζεται η αντιφυματική θεραπεία πριν την έναρξη του Zessly.

Χρήση αντιφυματικής θεραπείας θα πρέπει επίσης να εξετάζεται πριν την έναρξη του Zessly σε ασθενείς με προηγούμενο ιστορικό λανθάνουσας ή ενεργής φυματίωσης στους οποίους δεν μπορεί να επιβεβαιωθεί ένα επαρκές σχήμα θεραπείας.

Έχουν αναφερθεί ορισμένες περιπτώσεις ενεργής φυματίωσης, σε ασθενείς που έλαβαν θεραπεία με infliximab, κατά τη διάρκεια και μετά τη θεραπεία για λανθάνουσα φυματίωση.

Κάθε ασθενής θα πρέπει να γνωρίζει ότι σε περίπτωση εμφάνισης σημείων/συμπτωμάτων που υποδηλώνουν φυματίωση (δηλ. επίμονος βήχας, φυσική αδυναμία/απώλεια βάρους, χαμηλός πυρετός) κατά τη διάρκεια ή μετά τη θεραπεία με Zessly πρέπει να ζητά τη συμβουλή ιατρού.

#### *Διηθητικές μυκητιασικές λοιμώξεις*

Σε ασθενείς που λαμβάνουν θεραπεία με Zessly, θα πρέπει, εάν αναπτύξουν μία σοβαρή συστηματική νόσο, να εξετάζεται το ενδεχόμενο ύπαρξης κάποιας διηθητικής μυκητιασικής λοίμωξης, όπως ασπεργίλλωση, καντιντίαση, πνευμονοκύστωση, ιστοπλάσμωση, κοκκιδιοειδομυκητίαση ή βλαστομυκητίαση και θα πρέπει, σε πρώιμο στάδιο της διερεύνησης σε αυτούς τους ασθενείς, να ζητείται η συμβουλή ενός γιατρού με εμπειρία στη διάγνωση και τη θεραπεία διηθητικών μυκητιασικών λοιμώξεων. Οι διηθητικές μυκητιασικές λοιμώξεις μπορούν να εμφανιστούν ως μία γενικευμένη, και όχι ως εντοπισμένη, νόσος και οι εξετάσεις για αντιγόνα και αντισώματα ενδέχεται να είναι αρνητικές σε κάποιους ασθενείς με ενεργή λοίμωξη. Θα πρέπει να εξετάζεται η περίπτωση χορήγησης κατάλληλης εμπειρικής αντιμυκητιασικής θεραπείας, ενώ παράλληλα διενεργείται διαγνωστικός έλεγχος, λαμβάνοντας υπόψη τόσο τον κίνδυνο σοβαρής μυκητιασικής λοίμωξης όσο και τους κινδύνους της αντιμυκητιασικής θεραπείας.

Για ασθενείς που έχουν διαμείνει ή ταξιδέψει σε περιοχές όπου διηθητικές μυκητιασικές λοιμώξεις, όπως η ιστοπλάσμωση, η κοκκιδιοειδομυκητίαση ή η βλαστομυκητίαση είναι ενδημικές, τα οφέλη και οι κίνδυνοι της θεραπείας με Zessly θα πρέπει να εξετάζονται προσεκτικά πριν την έναρξη της θεραπείας με Zessly.

#### *Νόσος του Crohn με παρουσία συριγγίων*

Ασθενείς με νόσο του Crohn με παρουσία συριγγίων με οξεία διαπυητικά συρίγγια δεν πρέπει να ξεκινούν θεραπεία με Zessly πριν αποκλειστεί η πιθανή παρουσία μόλυνσης, ειδικότερα του αποστήματος (βλ. παράγραφο 4.3).

#### Επανενεργοποίηση ηπατίτιδας Β (HBV)

Έχει εμφανιστεί επανενεργοποίηση της ηπατίτιδας Β σε ασθενείς που λαμβάνουν έναν TNF-ανταγωνιστή, συμπεριλαμβανομένου του infliximab, οι οποίοι είναι χρόνιοι φορείς αυτού του ιού. Ορισμένες περιπτώσεις είχαν θανατηφόρο έκβαση.

Οι ασθενείς θα πρέπει να ελέγχονται για λοίμωξη με HBV πριν την έναρξη της θεραπείας με Zessly. Στους ασθενείς που είναι θετικοί για λοίμωξη με HBV, συνιστάται να αναζητούν τη συμβουλή ενός γιατρού με ειδικευση στη θεραπεία της ηπατίτιδας Β. Οι φορείς του HBV που απαιτούν θεραπεία με Zessly θα πρέπει να παρακολουθούνται στενά για σημεία και συμπτώματα ενεργής λοίμωξης με HBV καθ' όλη τη διάρκεια και για αρκετούς μήνες μετά τον τερματισμό της θεραπείας. Δεν είναι διαθέσιμα επαρκή δεδομένα για τη θεραπεία των ασθενών που είναι φορείς του HBV με αντιική θεραπεία σε συνδυασμό με θεραπεία TNF-ανταγωνιστή για την πρόληψη επανενεργοποίησης του HBV. Σε ασθενείς που αναπτύσσουν επανενεργοποίηση του HBV, το Zessly θα πρέπει να διακόπτεται και να εκκινείται αποτελεσματική αντιική θεραπεία με κατάλληλη υποστηρικτική αγωγή.

## Συμβάματα του ήπατος και των χοληφόρων

Περιπτώσεις ίκτερου και μη λοιμώδους ηπατίτιδας, ορισμένες με χαρακτηριστικά αυτοάνοσης ηπατίτιδας, έχουν παρατηρηθεί μετά από την κυκλοφορία του infliximab. Έχουν εμφανιστεί μεμονωμένες περιπτώσεις ηπατικής ανεπάρκειας που είχαν ως αποτέλεσμα μεταμόσχευση ήπατος ή θάνατο. Ασθενείς με συμπτώματα ή σημεία ηπατικής δυσλειτουργίας θα πρέπει να αξιολογούνται για αποδείξεις ηπατικής βλάβης. Εάν αναπτυχθεί(ούν) ίκτερος ή/και αύξηση της ALT  $\geq 5$  φορές του ανώτατου φυσιολογικού ορίου, το Zessly θα πρέπει να διακόπτεται, και θα πρέπει να διενεργείται μία λεπτομερής έρευνα της διαταραχής.

## Παράλληλη χορήγηση αναστολέα TNF-άλφα και ανακίνρας

Σοβαρές λοιμώξεις και ουδετεροπενία έχουν παρατηρηθεί σε κλινικές μελέτες με παράλληλη χορήγηση ανακίνρας και ενός άλλου παράγοντα αποκλεισμού του TNFα, της ετανερσέπτης, χωρίς να υπάρξει επιπρόσθετο κλινικό όφελος σε σύγκριση με την ετανερσέπτη μόνη της. Λόγω της φύσεως των ανεπιθύμητων ενεργειών που παρατηρήθηκαν με τον συνδυασμό θεραπείας ετανερσέπτης και ανακίνρας, παρόμοιες τοξικότητες μπορεί επίσης να προκύψουν από τον συνδυασμό της ανακίνρας με άλλους παράγοντες αποκλεισμού του TNFα. Επομένως, δεν συνιστάται ο συνδυασμός του Zessly με την ανακίνρα.

## Παράλληλη χορήγηση αναστολέα TNF-άλφα και αβατασέπτης

Σε κλινικές μελέτες παράλληλη χορήγηση TNF-ανταγωνιστών και αβατασέπτης έχει συσχετιστεί με έναν αυξημένο κίνδυνο λοιμώξεων που περιλαμβάνουν σοβαρές λοιμώξεις συγκριτικά με τους TNF-ανταγωνιστές μόνους τους, χωρίς αυξημένο κλινικό πλεονέκτημα. Ο συνδυασμός Zessly και αβατασέπτης δεν συνιστάται.

## Παράλληλη χορήγηση με άλλες βιολογικές θεραπείες

Δεν υπάρχουν επαρκείς πληροφορίες σχετικά με την ταυτόχρονη χρήση του infliximab με άλλες βιολογικές θεραπείες, οι οποίες χρησιμοποιούνται για τη θεραπεία των ίδιων καταστάσεων όπως και το infliximab. Δεν συνιστάται η ταυτόχρονη χρήση του infliximab με αυτές τις βιολογικές θεραπείες, εξαιτίας της πιθανότητας αυξημένου κινδύνου λοίμωξης και άλλων δυνητικών φαρμακολογικών επιδράσεων.

## Αλλαγή μεταξύ βιολογικών DMARD

Θα πρέπει να λαμβάνεται μέριμνα και να συνεχίζεται η παρακολούθηση των ασθενών, όταν αλλάζουν από ένα βιολογικό σε ένα άλλο, καθώς η αλληλεπικάλυψη των βιολογικών δράσεων μπορεί να αυξήσει περαιτέρω τον κίνδυνο για ανεπιθύμητες ενέργειες, συμπεριλαμβανομένης της λοίμωξης.

## Εμβολιασμοί

Συνιστάται, εάν είναι εφικτό, να έχουν πραγματοποιηθεί στους ασθενείς όλοι οι απαραίτητοι εμβολιασμοί, σύμφωνα με τις ισχύουσες κατευθυντήριες οδηγίες εμβολιασμού, πριν την έναρξη της θεραπείας με infliximab. Οι ασθενείς που λαμβάνουν θεραπεία με infliximab μπορούν να λάβουν ταυτόχρονα εμβολιασμούς, εκτός από ζωντανά εμβόλια (βλ. παραγράφους 4.5 και 4.6).

Σε ένα υποσύνολο 90 ενήλικων ασθενών με ρευματοειδή αρθρίτιδα από τη μελέτη 2, μια παρόμοια αναλογία ασθενών σε κάθε ομάδα θεραπείας (μεθοτρεξάτη συν: εικονικό φάρμακο [n=17], 3 mg/kg [n=27] ή 6 mg/kg infliximab [n=46]) παρουσίασε αποτελεσματική αύξηση κατά 2 φορές των τίτλων κατόπιν ενός πολυδύναμου εμβολίου πνευμονιόκοκκου, υποδεικνύοντας ότι το infliximab δεν παρενέβη στις ανεξάρτητες από τα T-κύτταρα χυμικές ανοσοαποκρίσεις. Ωστόσο, μελέτες από τη δημοσιευμένη βιβλιογραφία σε διάφορες ενδείξεις (π.χ. ρευματοειδή αρθρίτιδα, ψωρίαση, νόσο του Crohn) υποδηλώνουν ότι η λήψη εμβολιασμών με μη-ζωντανά εμβόλια κατά τη διάρκεια αγωγής με αντι-TNF θεραπείες, συμπεριλαμβανομένου του infliximab, ενδέχεται να προκαλέσει χαμηλότερη ανοσοαπόκριση από ότι σε ασθενείς που δεν λαμβάνουν κάποια αντι-TNF θεραπεία.

### Ζωντανά εμβόλια/θεραπευτικοί μολυσματικοί παράγοντες

Σε ασθενείς που λαμβάνουν θεραπεία με αντι-TNF, υπάρχουν περιορισμένα δεδομένα σχετικά με την ανταπόκριση στον εμβολιασμό με ζωντανά εμβόλια ή τη δευτερογενή μετάδοση λοίμωξης από ζωντανά εμβόλια. Η χρήση ζωντανών εμβολίων μπορεί να οδηγήσει σε κλινικές λοιμώξεις, συμπεριλαμβανομένων γενικευμένων λοιμώξεων. Η ταυτόχρονη χορήγηση ζωντανών εμβολίων με το Zessly δεν συνιστάται.

Σε βρέφη που εκτέθηκαν εντός της μήτρας σε infliximab, έχει αναφερθεί θανατηφόρα έκβαση λόγω γενικευμένης λοίμωξης από τον Βάκιλλο Calmette-Guérin (BCG), έπειτα από χορήγηση του εμβολίου BCG μετά τη γέννηση. Συνιστάται μια περίοδος αναμονής μετά τη γέννηση τουλάχιστον έξι μηνών, πριν τη χορήγηση ζωντανών εμβολίων σε βρέφη που εκτέθηκαν εντός της μήτρας σε infliximab (βλ. παράγραφο 4.6).

Άλλες χρήσεις θεραπευτικών μολυσματικών παραγόντων όπως ζώντα εξασθενημένα βακτήρια (π.χ. ενστάλλαξη BCG στην ουροδόχο κύστη για τη θεραπεία του καρκίνου) θα μπορούσαν να προκαλέσουν κλινικές λοιμώξεις, συμπεριλαμβανομένων γενικευμένων λοιμώξεων. Συνιστάται να μη χορηγούνται θεραπευτικοί μολυσματικοί παράγοντες ταυτόχρονα με το Zessly.

### Αυτοάνοσες διεργασίες

Η σχετική ανεπάρκεια TNFα, που προκαλεί η αγωγή αντι-TNF μπορεί να έχει ως αποτέλεσμα την έναρξη αυτοάνοσας διεργασίας. Εάν ένας ασθενής εμφανίσει συμπτώματα, που υποδηλώνουν σύνδρομο που μοιάζει με ερυθηματώδη λύκο μετά από αγωγή με Zessly και είναι θετικός για αντισώματα κατά του δίκλωνου DNA, δεν θα πρέπει να συνεχίζεται η αγωγή με Zessly (βλ. παράγραφο 4.8).

### Νευρολογικά συμβάματα

Η χρήση παραγόντων αποκλεισμού του TNF, συμπεριλαμβανομένου του infliximab, έχει σχετιστεί με περιπτώσεις νέας εμφάνισης ή έξαρσης των κλινικών συμπτωμάτων ή/και ακτινολογική απόδειξη απομυελινωτικών διαταραχών του κεντρικού νευρικού συστήματος, συμπεριλαμβανομένης της σκλήρυνσης κατά πλάκας και περιφερειακές απομυελινωτικές διαταραχές, συμπεριλαμβανομένου του συνδρόμου Guillain-Barré. Σε ασθενείς με προϋπάρχουσα ή πρόσφατη εμφάνιση απομυελινωτικών διαταραχών, τα οφέλη και οι κίνδυνοι της αντι-TNF θεραπείας θα πρέπει να αξιολογηθούν προσεκτικά πριν την έναρξη της θεραπείας με Zessly. Θα πρέπει να εξετάζεται το ενδεχόμενο διακοπής της χορήγησης Zessly εάν αναπτυχθούν οι παραπάνω διαταραχές.

### Κακοήθειες και λεμφοϋπερπλαστικές διαταραχές

Στα ελεγχόμενα τμήματα των κλινικών μελετών με παράγοντες αποκλεισμού του TNF, παρατηρήθηκαν περισσότερες περιπτώσεις κακοηθειών, συμπεριλαμβανομένου του λεμφώματος, μεταξύ των ασθενών που λάμβαναν έναν αποκλειστή του TNF σε σύγκριση με ασθενείς της ομάδας ελέγχου. Κατά τη διάρκεια κλινικών μελετών του infliximab σε όλες τις εγκεκριμένες ενδείξεις, η επίπτωση του λεμφώματος στους ασθενείς που έλαβαν θεραπεία με infliximab ήταν υψηλότερη από ότι αναμενόταν στον γενικό πληθυσμό, αλλά η εμφάνιση λεμφώματος ήταν σπάνια. Κατά την περίοδο μετά την κυκλοφορία, περιπτώσεις λευχαιμίας αναφέρθηκαν σε ασθενείς που έλαβαν θεραπεία με έναν ανταγωνιστή του TNF. Υπάρχει ένα υπόβαθρο αυξημένου κινδύνου για λέμφωμα και λευχαιμία σε ασθενείς με ρευματοειδή αρθρίτιδα με υφιστάμενη από μακρού χρόνου, υψηλής δραστηριότητας, φλεγμονώδη νόσο, η οποία περιπλέκει την εκτίμηση του κινδύνου.

Σε μία διερευνητική κλινική μελέτη που αξιολόγησε τη χρήση του infliximab σε ασθενείς με μέτρια έως σοβαρή χρόνια αποφρακτική πνευμονοπάθεια (ΧΑΠ), αναφέρθηκαν περισσότερες κακοήθειες στους ασθενείς που έλαβαν θεραπεία με infliximab σε σύγκριση με τους ασθενείς της ομάδας ελέγχου. Όλοι οι ασθενείς είχαν ιστορικό βαρέος καπνίσματος. Θα πρέπει να δίνεται προσοχή στη θεώρηση θεραπείας ασθενών με αυξημένο κίνδυνο για κακοήθεια λόγω βαρέος καπνίσματος.

Με την τρέχουσα γνώση, ένας κίνδυνος για την ανάπτυξη λεμφωμάτων ή άλλων κακοηθειών σε ασθενείς που λαμβάνουν θεραπεία με έναν παράγοντα αποκλεισμού του TNF δεν μπορεί να αποκλειστεί (βλ. παράγραφο 4.8). Θα πρέπει να δίνεται προσοχή στη θεώρηση θεραπείας αποκλεισμού του TNF για ασθενείς με ιστορικό κακοήθειας ή όταν μελετάται συνεχής θεραπεία σε ασθενείς που αναπτύσσουν μία κακοήθεια.

Θα πρέπει επίσης να δίνεται προσοχή σε ασθενείς με ψωρίαση και ιατρικό ιστορικό εκτεταμένης ανοσοκατασταλτικής θεραπείας ή παρατεταμένης θεραπείας PUVA.

Κακοήθειες, ορισμένες θανατηφόρες, έχουν αναφερθεί ανάμεσα σε παιδιά, εφήβους και νέους ενηλίκους (ηλικίας έως 22 ετών) που έλαβαν θεραπεία με παράγοντες αποκλεισμού του TNF (έναρξη της θεραπείας σε ηλικία  $\leq 18$  ετών), συμπεριλαμβανομένου του infliximab κατά την περίοδο μετά την κυκλοφορία. Περίπου τα μισά από τα περιστατικά ήταν λεμφώματα. Τα άλλα περιστατικά αντιπροσώπευαν μία ποικιλία διαφορετικών κακοηθειών και συμπεριλάμβαναν σπάνιες κακοήθειες συνήθως σχετιζόμενες με ανοσοκαταστολή. Ο κίνδυνος ανάπτυξης κακοηθειών σε ασθενείς που έλαβαν θεραπεία με αποκλειστές του TNF δεν μπορεί να αποκλειστεί.

Περιπτώσεις ηπατοσπληνικού λεμφώματος από T-κύτταρα (HSTCL), έχουν αναφερθεί μετά την κυκλοφορία σε ασθενείς που έλαβαν θεραπεία με παράγοντες αποκλεισμού του TNF, συμπεριλαμβανομένου του infliximab. Αυτός ο σπάνιος τύπος του λεμφώματος από T-κύτταρα έχει μία πολύ επιθετική πορεία νόσου και είναι συνήθως θανατηφόρος. Σχεδόν όλοι οι ασθενείς είχαν λάβει θεραπεία με AZA ή 6-MP ταυτόχρονα με ή αμέσως πριν από έναν αποκλειστή του TNF. Η συντριπτική πλειοψηφία των περιπτώσεων υπό infliximab έχουν συμβεί σε ασθενείς με νόσο του Crohn ή ελκώδη κολίτιδα και οι περισσότερες αναφέρθηκαν σε εφήβους ή νεαρούς ενήλικες άρρενες. Ο δυνητικός κίνδυνος με τον συνδυασμό της AZA ή 6-MP και του Zessly θα πρέπει να εξετάζεται προσεκτικά. Κίνδυνος για την ανάπτυξη ηπατοσπληνικού λεμφώματος από T-κύτταρα σε ασθενείς που έλαβαν θεραπεία με infliximab δεν μπορεί να αποκλειστεί (βλ. παράγραφο 4.8).

Έχουν αναφερθεί μελάνωμα και καρκίνωμα κυττάρων Merkel σε ασθενείς που έλαβαν θεραπεία αποκλεισμού του TNF, συμπεριλαμβανομένου του infliximab (βλ. παράγραφο 4.8). Συνιστάται να πραγματοποιείται περιοδικός δερματολογικός έλεγχος, ιδιαίτερα σε ασθενείς με παράγοντες κινδύνου για καρκίνο του δέρματος.

Σε μια βασισμένη στον πληθυσμό, αναδρομική μελέτη κοόρτης, στην οποία χρησιμοποιήθηκαν δεδομένα από τα εθνικά μητρώα υγείας της Σουηδίας, βρέθηκε αυξημένη επίπτωση καρκίνου του τραχήλου της μήτρας σε γυναίκες με ρευματοειδή αρθρίτιδα που λάμβαναν θεραπεία με infliximab, σε σύγκριση με τους ασθενείς που δεν είχαν λάβει ποτέ βιολογικούς παράγοντες ή με τον γενικό πληθυσμό, συμπεριλαμβανομένων εκείνων με ηλικία άνω των 60 ετών. Θα πρέπει να συνεχίζεται ο περιοδικός έλεγχος σε γυναίκες που λαμβάνουν θεραπεία με Zessly, συμπεριλαμβανομένων εκείνων με ηλικία άνω των 60 ετών.

Όλοι οι ασθενείς με ελκώδη κολίτιδα οι οποίοι βρίσκονται σε αυξημένο κίνδυνο για δυσπλασία ή καρκίνωμα παχέος εντέρου (για παράδειγμα, ασθενείς με υφιστάμενη από μακρού χρόνου ελκώδη κολίτιδα ή πρωτοπαθή σκληρυντική χολαγγειίτιδα), ή οι οποίοι είχαν προηγούμενο ιστορικό δυσπλασίας ή καρκινώματος παχέος εντέρου θα πρέπει να εξετάζονται για δυσπλασία ανά τακτά διαστήματα πριν τη θεραπεία και καθ' όλη τη διάρκεια της αγωγής της νόσου τους. Αυτή η αξιολόγηση θα πρέπει να περιλαμβάνει κολονοσκόπηση και βιοψίες σύμφωνα με τις τοπικές οδηγίες. Τα τρέχοντα στοιχεία δεν επιδεικνύουν ότι η θεραπεία με infliximab επηρεάζει τον κίνδυνο για ανάπτυξη δυσπλασίας ή καρκινώματος παχέος εντέρου.

Από τη στιγμή που η πιθανότητα αυξημένου κινδύνου για ανάπτυξη καρκίνου σε ασθενείς με νεοδιαγνωσμένη δυσπλασία, οι οποίοι λαμβάνουν θεραπεία με infliximab, δεν έχει τεκμηριωθεί, ο κίνδυνος και τα οφέλη της συνέχισης της θεραπείας σε κάθε έναν από τους ασθενείς θα πρέπει να εξετάζονται προσεκτικά από τον κλινικό γιατρό.

## Καρδιακή ανεπάρκεια

Το Zessly θα πρέπει να χορηγείται με προσοχή σε ασθενείς με ήπιας μορφής καρδιακή ανεπάρκεια (NYHA κατηγορία I/II). Οι ασθενείς θα πρέπει να παρακολουθούνται στενά, ενώ η χορήγηση Zessly δεν πρέπει να συνεχίζεται σε ασθενείς που παρουσιάζουν νέα ή επιδεινούμενα συμπτώματα καρδιακής ανεπάρκειας (βλ. παράγραφο 4.3 και 4.8).

## Αιματολογικές αντιδράσεις

Υπήρξαν αναφορές πανκυτταροπενίας, λευκοπενίας, ουδετεροπενίας και θρομβοπενίας σε ασθενείς που έλαβαν αποκλειστές του TNF, συμπεριλαμβανομένου του infliximab. Όλους τους ασθενείς θα πρέπει να τους συμβουλεύουν να ζητούν άμεση ιατρική φροντίδα εάν αναπτύξουν σημεία και συμπτώματα που υποδηλώνουν δυσκρασίες του αίματος (π.χ. επίμονο πυρετό, μώλωπες, αιμορραγία, ωχρότητα). Θα πρέπει να εξετάζεται η διακοπή της θεραπείας με Zessly σε ασθενείς με επιβεβαιωμένα σημαντικές αιματολογικές διαταραχές.

## Άλλα

Υπάρχει περιορισμένη εμπειρία ασφάλειας της θεραπείας με infliximab σε ασθενείς που έχουν υποβληθεί σε χειρουργικές επεμβάσεις, συμπεριλαμβανομένης της αρθροπλαστικής. Εάν σχεδιάζεται χειρουργική επέμβαση, θα πρέπει να λαμβάνεται υπόψη ο μεγάλος χρόνος ημίσειας ζωής του infliximab. Ο ασθενής που χρήζει εγχείρισης ενώ λαμβάνει Zessly θα πρέπει να παρακολουθείται στενά για λοιμώξεις και θα πρέπει να λαμβάνονται τα κατάλληλα μέτρα.

Αποτυχία ανταπόκρισης στη θεραπεία για τη νόσο του Crohn μπορεί να υποδεικνύει την παρουσία μίας τοπικής ινωτικής στένωσης που μπορεί να απαιτεί χειρουργική θεραπεία. Δεν υπάρχουν αποδείξεις που να δείχνουν ότι το infliximab επιδεινώνει ή προκαλεί ινωτικά στενώματα.

## Ειδικοί πληθυσμοί

### Ηλικιωμένοι

Η επίπτωση σοβαρών λοιμώξεων σε ασθενείς ηλικίας 65 ετών και άνω που έλαβαν αγωγή με infliximab ήταν μεγαλύτερη από ότι σε ασθενείς ηλικίας κάτω των 65 ετών. Ορισμένες από αυτές τις λοιμώξεις είχαν θανατηφόρο έκβαση. Θα πρέπει να δίνεται ιδιαίτερη προσοχή σχετικώς με τον κίνδυνο λοιμώξεων όταν χορηγείται θεραπεία σε ηλικιωμένους (βλ. παράγραφο 4.8).

### Παιδιατρικός πληθυσμός

#### Λοιμώξεις

Σε κλινικές μελέτες, λοιμώξεις έχουν αναφερθεί σε υψηλότερο ποσοστό παιδιατρικών ασθενών από ότι σε ενήλικες ασθενείς (βλ. παράγραφο 4.8).

#### Εμβολιασμοί

Συνιστάται οι παιδιατρικοί ασθενείς, εάν είναι δυνατόν, να έχουν επικαιροποιήσει όλους τους εμβολιασμούς, σύμφωνα με τις τρέχουσες οδηγίες εμβολιασμού, πριν από την έναρξη της θεραπείας με Zessly. Οι παιδιατρικοί ασθενείς που λαμβάνουν θεραπεία με infliximab μπορούν να λάβουν ταυτόχρονα εμβολιασμούς, εκτός από ζωντανά εμβόλια (βλ. παραγράφους 4.5 και 4.6).

#### Κακοήθειες και λεμφοϋπερπλαστικές διαταραχές

Κακοήθειες, ορισμένες θανατηφόρες, έχουν αναφερθεί ανάμεσα σε παιδιά, εφήβους και νέους ενήλικες (ηλικίας έως 22 ετών) που έλαβαν θεραπεία με παράγοντες αποκλεισμού του TNF (έναρξη της θεραπείας σε ηλικία  $\leq 18$  ετών), συμπεριλαμβανομένου του infliximab κατά την περίοδο μετά την κυκλοφορία. Περίπου τα μισά από τα περιστατικά ήταν λεμφώματα. Τα άλλα περιστατικά αντιπροσώπευαν μία ποικιλία διαφορετικών κακοηθειών και συμπεριλάμβαναν σπάνιες κακοήθειες

συνήθως σχετιζόμενες με ανοσοκαταστολή. Ο κίνδυνος ανάπτυξης κακοηθειών σε παιδιά και εφήβους που έλαβαν θεραπεία με αποκλειστές του TNF δεν μπορεί να αποκλειστεί.

Περιπτώσεις ηπατοσπληνικού λεμφώματος από T-κύτταρα έχουν αναφερθεί μετά την κυκλοφορία σε ασθενείς που έλαβαν θεραπεία με παράγοντες αποκλεισμού του TNF, συμπεριλαμβανομένου του infliximab. Αυτός ο σπάνιος τύπος του λεμφώματος από T-κύτταρα έχει μία πολύ επιθετική πορεία νόσου και είναι συνήθως θανατηφόρος. Σχεδόν όλοι οι ασθενείς είχαν λάβει θεραπεία με AZA ή 6-MP ταυτόχρονα με ή αμέσως πριν από έναν αποκλειστή του TNF. Η συντριπτική πλειοψηφία των περιπτώσεων υπό infliximab έχουν συμβεί σε ασθενείς με νόσο του Crohn ή ελκώδη κολίτιδα και οι περισσότερες αναφέρθηκαν σε έφηβους ή νεαρούς ενήλικες άρρηνες. Ο δυνητικός κίνδυνος με τον συνδυασμό της AZA ή της 6-MP και του Zessly θα πρέπει να εξετάζεται προσεκτικά. Κίνδυνος για την ανάπτυξη ηπατοσπληνικού λεμφώματος από T-κύτταρα σε ασθενείς που έλαβαν θεραπεία με infliximab δεν μπορεί να αποκλειστεί (βλ. παράγραφο 4.8).

#### Περιεχόμενο σε νάτριο

Το Zessly περιέχει λιγότερο από 1 mmol νατρίου (23 mg) ανά δόση, είναι αυτό που ονομάζουμε «ελεύθερο νατρίου».

Ωστόσο, το Zessly αραιώνεται σε διάλυμα χλωριούχου νατρίου 9 mg/ml (0,9%) για έγχυση. Αυτό θα πρέπει να λαμβάνεται υπόψη για ασθενείς που ακολουθούν δίαιτα με ελεγχόμενη περιεκτικότητα σε νάτριο (βλ. παράγραφο 6.6).

#### **4.5 Αλληλεπιδράσεις με άλλα φαρμακευτικά προϊόντα και άλλες μορφές αλληλεπίδρασης**

Δεν έχουν πραγματοποιηθεί μελέτες αλληλεπιδράσεων.

Σε ασθενείς με ρευματοειδή αρθρίτιδα, ψωριασική αρθρίτιδα και νόσο του Crohn, υπάρχουν ενδείξεις ότι η ταυτόχρονη χρήση μεθοτρεξάτης και άλλων ανοσοτροποποιητικών μειώνει τον σχηματισμό αντισωμάτων κατά του infliximab και αυξάνει τις συγκεντρώσεις πλάσματος του infliximab. Βέβαια τα αποτελέσματα είναι αβέβαια, λόγω των περιορισμών των μεθόδων που χρησιμοποιήθηκαν για αναλύσεις ορού του infliximab και αντισωμάτων κατά του infliximab.

Τα κορτικοστεροειδή δεν φαίνεται να επηρεάζουν τη φαρμακοκινητική του infliximab σε κλινικά σχετικό βαθμό.

Ο συνδυασμός του Zessly με άλλες βιολογικές θεραπείες, που χρησιμοποιούνται για τη θεραπεία των ίδιων καταστάσεων όπως και το Zessly, συμπεριλαμβανομένης της ανακίνρας και της αβατασέπτης, δεν συνιστάται (βλ. παράγραφο 4.4).

Συνιστάται τα ζωντανά εμβόλια να μη χορηγούνται παράλληλα με το Zessly. Συνιστάται επίσης τα ζωντανά εμβόλια να μη χορηγούνται σε βρέφη έπειτα από έκθεση εντός της μήτρας σε infliximab, για τουλάχιστον έξι μήνες μετά τη γέννησή τους (βλ. παράγραφο 4.4).

Συνιστάται να μη χορηγούνται θεραπευτικοί μολυσματικοί παράγοντες ταυτόχρονα με το Zessly (βλ. παράγραφο 4.4).

#### **4.6 Γονιμότητα, κύηση και γαλουχία**

##### Γυναίκες σε αναπαραγωγική ηλικία

Γυναίκες σε αναπαραγωγική ηλικία θα πρέπει να εξετάζουν τη χρήση επαρκούς αντισύλληψης για την αποφυγή εγκυμοσύνης και να συνεχίζουν τη χρήση της για τουλάχιστον 6 μήνες μετά την τελευταία αγωγή με Zessly.

##### Κύηση

Ο μέτριος αριθμός των κύσεων που έχουν συλλεχθεί ή πρόκειται να συλλεχθούν και οι οποίες

εκτέθηκαν σε infliximab, οδηγώντας σε γέννηση ζωντανού νεογνού με γνωστές εκβάσεις, συμπεριλαμβανομένων περίπου 1.100 που εκτέθηκαν κατά τη διάρκεια του πρώτου τριμήνου κύησης, δεν δείχνει αύξηση στο ποσοστό των δυσπλασιών στο νεογνό.

Με βάση μια μελέτη παρατήρησης από τη Βόρεια Ευρώπη, παρατηρήθηκε αυξημένος κίνδυνος (OR, 95% CI, τιμή p) καισαρικής τομής (1,50, 1,14-1,96, p = 0,0032), πρόωρης γέννησης (1,48, 1,05-2,09, p = 0,024), μικρού για την ηλικία κύησης εμβρύου (2,79, 1,54-5,04, p = 0,0007) και χαμηλού σωματικού βάρους κατά τη γέννηση (2,03, 1,41-2,94, p = 0,0002) σε γυναίκες που εκτέθηκαν κατά τη διάρκεια της κύησης στο infliximab (με ή χωρίς ανοσοτροποποιητικά/κορτικοστεροειδή, 270 κύσεις) σε σύγκριση με γυναίκες που εκτέθηκαν σε ανοσοτροποποιητικά ή/και κορτικοστεροειδή μόνο (6.460 κύσεις). Η πιθανή συνεισφορά της έκθεσης στο infliximab ή/και της σοβαρότητας της υποκείμενης νόσου σε αυτές τις εκβάσεις παραμένει ασαφής.

Λόγω της αναστολής του TNFα, το infliximab χορηγούμενο κατά τη διάρκεια της εγκυμοσύνης θα μπορούσε να επηρεάσει τις φυσιολογικές άνοσες ανταποκρίσεις στο νεογέννητο. Σε μία μελέτη τοξικότητας στην ανάπτυξη, που έγιναν σε ποντικούς με τη χρήση ενός ανάλογου αντισώματος το οποίο αναστέλλει επιλεκτικά τη λειτουργική δράση του TNFα του ποντικού, δεν υπήρχε ένδειξη μητρικής τοξικότητας, εμβρυοτοξικότητας ή τερατογένεσης (βλ. παράγραφο 5.3).

Η διαθέσιμη κλινική εμπειρία είναι περιορισμένη. Το infliximab θα πρέπει να χρησιμοποιείται κατά τη διάρκεια της κύησης μόνο εάν είναι σαφώς αναγκαίο.

Το infliximab διαπερνά τον πλακούντα και έχει ανιχνευθεί στον ορό βρεφών έως και 6 μήνες μετά τη γέννησή τους. Έπειτα από έκθεση εντός της μήτρας σε infliximab, τα βρέφη ενδέχεται να βρίσκονται σε αυξημένο κίνδυνο λοίμωξης, συμπεριλαμβανομένης σοβαρής γενικευμένης λοίμωξης που μπορεί να αποβεί θανατηφόρα. Δεν συνιστάται η χορήγηση ζωντανών εμβολίων (π.χ. εμβόλιο BCG) σε βρέφη που έχουν εκτεθεί σε infliximab εντός της μήτρας, για τουλάχιστον 6 μήνες μετά τη γέννησή τους (βλ. παραγράφους 4.4 και 4.5). Έχουν επίσης αναφερθεί περιστατικά ακοκκιοκυτταραιμίας (βλ. παράγραφο 4.8).

### Θηλασμός

Είναι άγνωστο εάν το infliximab απεκκρίνεται στο ανθρώπινο γάλα ή απορροφάται συστηματικά μετά τη λήψη. Επειδή ανθρώπινες ανοσοσφαιρίνες απεκκρίνονται στο γάλα, οι γυναίκες δεν πρέπει να θηλάζουν για τουλάχιστον 6 μήνες μετά την αγωγή με Zessly.

### Γονιμότητα

Δεν υπάρχουν επαρκή προκλινικά δεδομένα για την εξαγωγή συμπερασμάτων για τις επιδράσεις του infliximab στη γονιμότητα και στη γενική αναπαραγωγική λειτουργία (βλ. παράγραφο 5.3).

## **4.7 Επιδράσεις στην ικανότητα οδήγησης και χειρισμού μηχανημάτων**

Το Zessly μπορεί να έχει μικρή επίδραση στην ικανότητα οδήγησης και χειρισμού μηχανημάτων. Μπορεί να εμφανιστεί ζάλη μετά από τη χορήγηση του infliximab (βλ. παράγραφο 4.8).

## **4.8 Ανεπιθύμητες ενέργειες**

### Περίληψη του προφίλ ασφάλειας

Η λοίμωξη του ανώτερου αναπνευστικού συστήματος ήταν η πιο συχνή ανεπιθύμητη ενέργεια του φαρμάκου (ADR) που αναφέρθηκε σε κλινικές δοκιμές, εμφανιζόμενη στο 25,3% των ασθενών που έλαβαν θεραπεία με infliximab, σε σύγκριση με το 16,5% των ασθενών της ομάδας ελέγχου. Οι πιο σοβαρές ADR που σχετίζονται με τη χρήση αποκλειστών του TNF και οι οποίες έχουν αναφερθεί για το infliximab, περιλαμβάνουν επανενεργοποίηση του HBV, ΣΚΑ (συμφορητική καρδιακή ανεπάρκεια), σοβαρές λοιμώξεις (συμπεριλαμβανομένων σηψαιμίας, ευκαιριακών λοιμώξεων και φυματίωσης), ορονοσία (όψιμες αντιδράσεις υπερευαισθησίας), αιματολογικές αντιδράσεις,



συστηματικό ερυθματώδη λύκο/σύνδρομο προσομοιάζον με λύκο, απομυελινωτικές διαταραχές, συμβάματα του ήπατος και των χοληφόρων, λέμφωμα, ηπατοσπληνικό λέμφωμα από T-κύτταρα (HSTCL), λευχαιμία, καρκίνωμα κυττάρων Merkel, μελάνωμα, παιδιατρική κακοήθεια, σαρκοείδωση/αντίδραση προσομοιάζουσα με σαρκοείδωση, εντερικό ή περιπρωκτικό απόστημα (στη νόσο του Crohn) και σοβαρές αντιδράσεις έγχυσης (βλ. παράγραφο 4.4).

#### Κατάλογος των ανεπιθύμητων ενεργειών σε μορφή πίνακα

Ο Πίνακας 1 παρουσιάζει τις ADR που βασίζονται στην εμπειρία από τις κλινικές μελέτες, καθώς και τις ανεπιθύμητες ενέργειες, ορισμένες με θανατηφόρο έκβαση, που αναφέρθηκαν από την εμπειρία μετά την κυκλοφορία. Για κάθε κατηγορία οργάνου συστήματος οι ανεπιθύμητες ενέργειες ταξινομούνται σύμφωνα με τη συχνότητα σε: πολύ συχνές ( $\geq 1/10$ ), συχνές ( $\geq 1/100$  έως  $< 1/10$ ), όχι συχνές ( $\geq 1/1.000$  έως  $< 1/100$ ), σπάνιες ( $\geq 1/10.000$  έως  $< 1/1.000$ ), πολύ σπάνιες ( $< 1/10.000$ ), μη γνωστές (δεν μπορεί να εκτιμηθεί από τα διαθέσιμα στοιχεία). Εντός κάθε κατηγορίας συχνότητας εμφάνισης, οι ανεπιθύμητες ενέργειες παρατίθενται κατά φθίνουσα σειρά σοβαρότητας.

### Πίνακας 1

#### **Ανεπιθύμητες ενέργειες σε κλινικές μελέτες και από την εμπειρία μετά την κυκλοφορία**

<i>Λοιμώξεις και παρασιτώσεις</i>	
Πολύ συχνές:	Ιογενής λοίμωξη (π.χ. γρίπη, λοίμωξη από τον ιό του έρπητα).
Συχνές:	Βακτηριακές λοιμώξεις (π.χ. σηψαιμία, κυτταρίτιδα, απόστημα).
Όχι συχνές:	Φυματίωση, μυκητιασικές λοιμώξεις (π.χ. καντιντίαση, ονυχομυκητίαση).
Σπάνιες:	Μηνιγγίτιδα, ευκαιριακές λοιμώξεις (όπως διηθητικές μυκητιασικές λοιμώξεις [πνευμονοκύστωση, ιστοπλάσμωση, ασπεργίλλωση, κοκκιδιοειδομυκητίαση, κρυπτοκόκκωση, βλαστομυκητίαση], βακτηριακές λοιμώξεις [άτυπα μυκοβακτηρίδια, λιστερίωση, σαλμονέλλωση] και ιογενείς λοιμώξεις [κυτταρομεγαλοϊός]), παρασιτικές λοιμώξεις, επανενεργοποίηση ηπατίτιδας B.
Μη γνωστές:	Εκ διαφυγής (breakthrough) λοίμωξη από εμβόλιο (έπειτα από έκθεση εντός της μήτρας σε infliximab)*.
<i>Νεοπλάσματα καλοήθη, κακοήθη και μη καθορισμένα (περιλαμβάνονται κύστεις και πολύποδες)</i>	
Σπάνιες:	Λέμφωμα, μη-Hodgkin λέμφωμα, νόσος του Hodgkin, λευχαιμία, μελάνωμα, καρκίνος τραχήλου μήτρας.
Μη γνωστές:	Ηπατοσπληνικό λέμφωμα από T-κύτταρα (πρωτίστως σε εφήβους και νεαρούς ενήλικες άνδρες με νόσο του Crohn και ελκώδη κολίτιδα), καρκίνωμα κυττάρων Merkel.
<i>Διαταραχές του αιμοποιητικού και του λεμφικού συστήματος</i>	
Συχνές:	Ουδετεροπενία, λευκοπενία, αναιμία, λεμφαδενοπάθεια.
Όχι συχνές:	Θρομβοπενία, λεμφοπενία, λεμφοκυττάρωση.
Σπάνιες:	Ακοκκιοκυτταραιμία (συμπεριλαμβανομένων βρεφών εκτεθειμένων εντός της μήτρας σε infliximab), θρομβωτική θρομβοπενική πορφύρα, πανκυτταροπενία, αιμολυτική αναιμία, ιδιοπαθής θρομβοπενική πορφύρα.
<i>Διαταραχές του ανοσοποιητικού συστήματος</i>	
Συχνές:	Αλλεργικό σύμπτωμα του αναπνευστικού.
Όχι συχνές:	Αναφυλακτική αντίδραση, σύνδρομο προσομοιάζον με λύκο, ορονοσία ή αντίδραση προσομοιάζουσα με ορονοσία.

Σπάνιες:	Αναφυλακτική καταπληξία, αγγειίτιδα, αντίδραση τύπου σαρκοειδωσης.
<i>Ψυχιατρικές διαταραχές</i> Συχνές: Όχι συχνές: Σπάνιες:	Κατάθλιψη, αϋπνία. Αμνησία, διέγερση, σύγχυση, υπνηλία, νευρική κατάσταση. Απάθεια.
<i>Διαταραχές του νευρικού συστήματος</i> Πολύ συχνές: Συχνές: Όχι συχνές: Σπάνιες:	Κεφαλαλγία. Τλιγγος, ζάλη, υπαισθησία, παραισθησία. Σπασμός, νευροπάθεια. Εγκάρσια μυελίτιδα, απομυελινωτικές διαταραχές του κεντρικού νευρικού συστήματος (νόσος ομοιάζουσα με σκλήρυνση κατά πλάκας και οπτική νευρίτιδα), περιφερικές απομυελινωτικές διαταραχές (όπως σύνδρομο Guillain-Barré, χρόνια φλεγμονώδης απομυελινωτική πολυνευροπάθεια και πολυεστιακή κινητική νευροπάθεια).
<i>Οφθαλμικές διαταραχές</i> Συχνές: Όχι συχνές: Σπάνιες: Μη γνωστές:	Επιπεφυκίτιδα. Κερατίτιδα, περικογχικό οίδημα, κριθή. Ενδοφθαλμίτιδα. Παροδική απώλεια όρασης που εμφανίζεται κατά τη διάρκεια ή εντός 2 ωρών από την έγχυση.
<i>Καρδιακές διαταραχές</i> Συχνές: Όχι συχνές: Σπάνιες: Μη γνωστές:	Ταχυκαρδία, αίσθημα παλμών. Καρδιακή ανεπάρκεια (νέα ή επιδεινωθείσα), αρρυθμία, συγκοπή, βραδυκαρδία. Κυάνωση, περικαρδιακή συλλογή. Ισχαιμία του μυοκαρδίου/έμφραγμα του μυοκαρδίου.
<i>Αγγειακές διαταραχές</i> Συχνές: Όχι συχνές: Σπάνιες:	Υπόταση, υπέρταση, εκχύμωση, έξαψη, αιφνίδιο ερύθημα. Περιφερική ισχαιμία, θρομβοφλεβίτιδα, αιμάτωμα. Κυκλοφορική ανεπάρκεια, πετέχεια, αγγειόσπασμος.
<i>Διαταραχές του αναπνευστικού συστήματος, του θώρακα και του μεσοθωράκιου</i> Πολύ συχνές: Συχνές: Όχι συχνές: Σπάνιες:	Λοίμωξη του ανώτερου αναπνευστικού συστήματος, παραρρινοκολπίτιδα. Λοίμωξη του κατώτερου αναπνευστικού συστήματος (π.χ. βρογχίτιδα, πνευμονία), δύσπνοια, επίσταξη. Πνευμονικό οίδημα, βρογχόσπασμος, πλευρίτιδα, υπεζωκοτική συλλογή. Διάμεση πνευμονοπάθεια (συμπεριλαμβανομένης ταχέως εξελισσόμενης νόσου, πνευμονικής ίνωσης και πνευμονίτιδας).
<i>Διαταραχές του γαστρεντερικού</i> Πολύ συχνές: Συχνές: Όχι συχνές:	Κοιλιακό άλγος, ναυτία. Αιμορραγία του γαστρεντερικού σωλήνα, διάρροια, δυσπεψία, γαστροοισοφαγική παλινδρόμηση, δυσκοιλιότητα. Διάτρηση του εντέρου, στένωση του εντέρου, εκκολπωματίτιδα, παγκρεατίτιδα, χελίτιδα.
<i>Διαταραχές του ήπατος και των χοληφόρων</i> Συχνές: Όχι συχνές: Σπάνιες:	Ηπατική λειτουργία μη φυσιολογική, τρανσαμινάσες αυξημένες. Ηπατίτιδα, ηπατοκυτταρική βλάβη, χολοκυστίτιδα. Αυτοάνοση ηπατίτιδα, ίκτερος.

Μη γνωστές:	Ηπατική ανεπάρκεια.
<i>Διαταραχές του δέρματος και του υποδόριου ιστού</i>	
Συχνές:	Νέα ή επιδεινωθείσα ψωρίαση συμπεριλαμβανομένης φλυκταινώδους ψωρίασης (πρωτίστως παλάμες και πέλματα), κνίδωση, εξάνθημα, κνησμός, υπεριδρωσία, ξηρό δέρμα, μυκητιασική δερματίτιδα, έκζεμα, αλωπεκία.
Όχι συχνές:	Πομφολυγώδες εξάνθημα, σμηγματόρροια, ροδόχρους ακμή, θήλωμα του δέρματος, υπερκεράτωση, μη φυσιολογική δερματική μελάγχρωση.
Σπάνιες:	Τοξική επιδερμική νεκρόλυση, σύνδρομο Stevens-Johnson, πολύμορφο ερύθημα, δοθιήνωση, γραμμοειδής IgA πομφολυγώδης δερμάτωση (LABD), οξεία γενικευμένη εξανθηματική φλυκταινώση (ΟΓΕΦ).
Μη γνωστές:	Επιδείνωση συμπτωμάτων δερματομυοσίτιδας
<i>Διαταραχές του μυοσκελετικού συστήματος και του συνδετικού ιστού</i>	
Συχνές:	Αρθραλγία, μυαλγία, οσφυαλγία.
<i>Διαταραχές των νεφρών και των ουροφόρων οδών</i>	
Συχνές:	Ουρολοίμωξη.
Όχι συχνές:	Πυελονεφρίτιδα.
<i>Διαταραχές του αναπαραγωγικού συστήματος και του μαστού</i>	
Όχι συχνές:	Κολπίτιδα.
<i>Γενικές διαταραχές και καταστάσεις της οδού χορήγησης</i>	
Πολύ συχνές:	Αντίδραση σχετιζόμενη με την έγχυση, άλγος.
Συχνές:	Θωρακικό άλγος, κόπωση, πυρετός, αντίδραση στο σημείο της ένεσης, ρίγη, οίδημα.
Όχι συχνές:	Καθυστερημένη επούλωση.
Σπάνιες:	Κοκκιωματώδης βλάβη.
<i>Παρακλινικές εξετάσεις</i>	
Όχι συχνές:	Αυτοαντίσωμα θετικό.
Σπάνιες:	Παράγοντας συμπληρώματος μη φυσιολογικός.

\* συμπεριλαμβανομένης της βοείου φυματίωσης (γενικευμένη λοίμωξη από BCG), βλ. παράγραφο 4.4

### Αντιδράσεις σχετιζόμενες με την έγχυση

Αντίδραση σχετιζόμενη με τη έγχυση σε κλινικές μελέτες προσδιορίστηκε ως οποιαδήποτε ανεπιθύμητη ενέργεια εμφανιζόμενη κατά τη διάρκεια της έγχυσης ή εντός 1 ώρας μετά την έγχυση. Σε κλινικές μελέτες Φάσης III, 18% των ασθενών που έλαβαν αγωγή με infliximab, συγκρινόμενοι με 5% των ασθενών που έλαβαν αγωγή με εικονικό φάρμακο, εμφάνισαν κάποια αντίδραση σχετιζόμενη με την έγχυση. Συνολικά, μεγαλύτερη αναλογία ασθενών που έλαβαν μονοθεραπεία με infliximab εμφάνισαν κάποια αντίδραση σχετιζόμενη με την έγχυση, σε σύγκριση με ασθενείς που έλαβαν infliximab ταυτόχρονα με ανοσοτροποποιητικά. Περίπου 3% των ασθενών διέκοψαν την αγωγή εξαιτίας αντιδράσεων σχετιζόμενων με την έγχυση και όλοι οι ασθενείς ανέκαμψαν με ή χωρίς ιατρική αγωγή. Από τους ασθενείς που έλαβαν αγωγή με infliximab και οι οποίοι εμφάνισαν κάποια αντίδραση έγχυσης κατά την περίοδο εφόδου, μέχρι και την εβδομάδα 6, 27% εμφάνισαν κάποια αντίδραση έγχυσης κατά την περίοδο συντήρησης, από την εβδομάδα 7 μέχρι και την εβδομάδα 54. Από τους ασθενείς οι οποίοι δεν εμφάνισαν κάποια αντίδραση έγχυσης κατά την περίοδο εφόδου, 9% εμφάνισαν κάποια αντίδραση έγχυσης κατά την περίοδο συντήρησης.

Σε μία κλινική μελέτη ασθενών με ρευματοειδή αρθρίτιδα, οι εγχύσεις επρόκειτο να χορηγηθούν σε ένα χρονικό διάστημα 2 ωρών για τις πρώτες 3 εγχύσεις. Η διάρκεια των μεταγενέστερων εγχύσεων θα μπορούσε να συντομευθεί σε όχι λιγότερο από 40 λεπτά σε ασθενείς που δεν εμφάνισαν σοβαρές

αντιδράσεις έγχυσης. Σε αυτήν τη δοκιμή, εξήντα έξι τοις εκατό των ασθενών (686 από τους 1.040) έλαβε τουλάχιστον μία βραχεία έγχυση των 90 λεπτών ή λιγότερο και 44% των ασθενών (454 από τους 1.040) έλαβε τουλάχιστον μία βραχεία έγχυση των 60 λεπτών ή λιγότερο. Από τους ασθενείς που έλαβαν θεραπεία με infliximab οι οποίοι έλαβαν τουλάχιστον μία βραχεία έγχυση, αντιδράσεις σχετιζόμενες με την έγχυση συνέβησαν στο 15% των ασθενών και σοβαρές αντιδράσεις έγχυσης συνέβησαν στο 0,4% των ασθενών.

Σε μία κλινική μελέτη σε ασθενείς με τη νόσο του Crohn, αντιδράσεις σχετιζόμενες με την έγχυση συνέβησαν στο 16,6% (27/163) των ασθενών που έλαβαν μονοθεραπεία infliximab, στο 5% (9/179) των ασθενών που έλαβαν θεραπεία με infliximab σε συνδυασμό με AZA και στο 5,6% (9/161) των ασθενών που έλαβαν μονοθεραπεία AZA. Μία σοβαρή αντίδραση σχετιζόμενη με την έγχυση (< 1%) εμφανίστηκε σε έναν ασθενή σε μονοθεραπεία infliximab.

Μετά την κυκλοφορία του φαρμάκου, περιπτώσεις ομοιάζουσες με αναφυλακτικές αντιδράσεις, συμπεριλαμβανομένων του λαρυγγικού/φαρυγγικού οιδήματος και σοβαρού βρογχόσπασμου, και παροξυσμό έχουν συσχετιστεί με τη χορήγηση του infliximab (βλ. παράγραφο 4.4). Έχουν αναφερθεί περιπτώσεις παροδικής απώλειας της όρασης που εμφανίζεται κατά τη διάρκεια ή εντός 2 ωρών από την έγχυση με infliximab. Συμβάματα (ορισμένα θανατηφόρα) ισχαιμίας/εμφράγματος του μυοκαρδίου και αρρυθμίας έχουν επίσης αναφερθεί, ορισμένα σε στενή χρονική συσχέτιση με την έγχυση infliximab.

#### Αντιδράσεις έγχυσης ύστερα από επαναχορήγηση του infliximab

Μία κλινική μελέτη σε ασθενείς με μέτρια έως σοβαρή ψωρίαση σχεδιάστηκε για να αξιολογήσει την αποτελεσματικότητα και την ασφάλεια της μακροχρόνιας θεραπείας συντήρησης έναντι της επαναθεραπείας με ένα σχήμα εφόδου του infliximab (μέγιστο τεσσάρων εγχύσεων στις 0, 2, 6 και 14 εβδομάδες) ύστερα από έξαρση της νόσου. Οι ασθενείς δεν έλαβαν καμία ταυτόχρονη θεραπεία ανοσοκαταστολής. Στο σκέλος επαναθεραπείας, το 4% (8/219) των ασθενών εμφάνισε μία σοβαρή αντίδραση έγχυσης έναντι του < 1% (1/222) στη θεραπεία συντήρησης. Η πλειοψηφία των σοβαρών αντιδράσεων έγχυσης εμφανίστηκε κατά τη διάρκεια της δεύτερης έγχυσης την εβδομάδα 2. Το διάστημα ανάμεσα στην τελευταία δόση συντήρησης και στην πρώτη δόση επανεφόδου κυμαίνεται από 35-231 ημέρες. Τα συμπτώματα περιλάμβαναν, αλλά δεν περιορίστηκαν σε, δύσπνοια, κνίδωση, οίδημα προσώπου και υπόταση. Σε όλες τις περιπτώσεις, η θεραπεία με infliximab διακόπηκε ή/και καθιερώθηκε νέα θεραπεία με πλήρη εξάλειψη των σημείων και συμπτωμάτων.

#### Όψιμη υπερευαισθησία

Σε κλινικές μελέτες, όψιμες αντιδράσεις υπερευαισθησίας ήταν όχι συχνές και εμφανίστηκαν μετά από διαστήματα χωρίς αγωγή με infliximab μικρότερα του 1 έτους. Στις μελέτες ψωρίασης, οι αντιδράσεις όψιμης υπερευαισθησίας συνέβησαν νωρίς κατά τη διάρκεια της θεραπείας. Τα σημεία και τα συμπτώματα περιλάμβαναν μυαλγία ή/και αρθραλγία με πυρετό ή/και εξάνθημα, με ορισμένους ασθενείς να εμφανίζουν κνησμό, οίδημα του προσώπου, της άκρας χειρός ή των χειλέων, δυσφαγία, κνίδωση, πονόλαιμο και κεφαλαλγία.

Υπάρχουν μη επαρκή στοιχεία για την επίπτωση των όψιμων αντιδράσεων υπερευαισθησίας μετά από διαστήματα χωρίς αγωγή με infliximab μεγαλύτερα του 1 έτους αλλά περιορισμένα στοιχεία από κλινικές μελέτες δείχνουν έναν αυξημένο κίνδυνο για όψιμη υπερευαισθησία με αυξανόμενο διάστημα χωρίς αγωγή με infliximab (βλ. παράγραφο 4.4).

Σε μία κλινική μελέτη διάρκειας 1 έτους με επαναλαμβανόμενες εγχύσεις σε ασθενείς με νόσο του Crohn, η επίπτωση των αντιδράσεων ομοιάζουσες με ορονοσία ήταν 2,4%.

#### Ανοσογονικότητα

Οι ασθενείς που ανέπτυξαν αντισώματα στο infliximab είχαν περισσότερες πιθανότητες (περίπου 2-3 φορές) να εμφανίσουν αντίδραση σχετιζόμενη με την έγχυση. Η ταυτόχρονη χρήση ανοσοκατασταλτικών φαρμάκων φαίνεται να μειώνει τη συχνότητα των αντιδράσεων που σχετίζονται

με την έγχυση.

Σε κλινικές μελέτες που χρησιμοποιήθηκαν εφάπαξ και πολλαπλές δόσεις infliximab με εύρος 1 έως 20 mg/kg, ανιχνεύθηκαν αντισώματα στο infliximab στο 14% των ασθενών με κάποια ανοσοκατασταλτική θεραπεία, και στο 24% των ασθενών χωρίς ανοσοκατασταλτική θεραπεία. Σε ασθενείς με ρευματοειδή αρθρίτιδα που έλαβαν τα συνιστώμενα σχήματα επαναλαμβανόμενης δόσης με μεθοτρεξάτη, το 8% των ασθενών ανέπτυξαν αντισώματα στο infliximab. Σε ασθενείς με ψωριασική αρθρίτιδα οι οποίοι έλαβαν 5 mg/kg με και χωρίς μεθοτρεξάτη, εμφανίστηκαν αντισώματα σε συνολικά 15% των ασθενών (εμφανίστηκαν αντισώματα στο 4% των ασθενών που έλαβαν μεθοτρεξάτη και στο 26% των ασθενών που δεν έλαβαν μεθοτρεξάτη στην έναρξη της θεραπείας). Στους ασθενείς με νόσο του Crohn που έλαβαν θεραπεία συντήρησης, αντισώματα στο infliximab αναπτύχθηκαν συνολικά στο 3,3% των ασθενών που έλαβαν ανοσοκατασταλτικά και στο 13,3% των ασθενών που δεν έλαβαν ανοσοκατασταλτικά. Η επίπτωση των αντισωμάτων ήταν 2-3 φορές υψηλότερη για τους ασθενείς που έλαβαν θεραπεία επεισοδιακά. Λόγω μεθοδολογικών περιορισμών, ένα αρνητικό αποτέλεσμα της ανάλυσης δεν αποκλείει την παρουσία αντισωμάτων στο infliximab. Μερικοί ασθενείς που ανέπτυξαν υψηλούς τίτλους αντισωμάτων στο infliximab έδειξαν μειωμένη αποτελεσματικότητα. Στην ψωρίαση, ασθενείς που έλαβαν θεραπεία με infliximab ως σχήμα συντήρησης σε απουσία ταυτόχρονης χορήγησης ανοσοτροποποιητών, περίπου το 28% ανέπτυξε αντισώματα στο infliximab (βλ. παράγραφο 4.4: «Αντιδράσεις κατά την έγχυση και υπερευαισθησία»).

### Λοιμώξεις

Φυματίωση, βακτηριακές λοιμώξεις, συμπεριλαμβανομένης της σήψης και της πνευμονίας, διηθητικές μυκητιασικές, ιογενείς και άλλες ευκαιριακές λοιμώξεις έχουν παρατηρηθεί σε ασθενείς που λάμβαναν infliximab. Κάποιες από αυτές τις λοιμώξεις ήταν θανατηφόρες, οι πιο συχνά αναφερόμενες ευκαιριακές λοιμώξεις με δείκτη θνησιμότητας > 5% περιλαμβάνουν πνευμονοκύστωση, καντιντίαση, λιστερίωση και ασπεργίλλωση (βλ. παράγραφο 4.4).

Σε κλινικές μελέτες 36% των ασθενών που έλαβαν αγωγή με infliximab έλαβαν θεραπεία για λοιμώξεις σε σύγκριση με 25% των ασθενών που έλαβαν αγωγή με εικονικό φάρμακο.

Σε κλινικές μελέτες ρευματοειδούς αρθρίτιδας, η επίπτωση σοβαρών λοιμώξεων, συμπεριλαμβανομένης της πνευμονίας, ήταν υψηλότερη στους ασθενείς που έλαβαν θεραπεία με infliximab συν μεθοτρεξάτη συγκριτικά με μεθοτρεξάτη μόνο, ειδικά σε δόσεις των 6 mg/kg ή μεγαλύτερες (βλ. παράγραφο 4.4).

Σε αυθόρμητες αναφορές μετά από την κυκλοφορία, η πιο συχνή σοβαρή ανεπιθύμητη ενέργεια είναι οι λοιμώξεις. Κάποιες από τις περιπτώσεις οδήγησαν σε θανατηφόρο έκβαση. Σχεδόν το 50% των αναφερθέντων θανάτων έχει συσχετιστεί με λοίμωξη. Έχουν αναφερθεί περιπτώσεις φυματίωσης, που μερικές φορές ήταν θανατηφόρες, συμπεριλαμβανομένης της κεχροειδούς φυματίωσης και της φυματίωσης με εξωπνευμονική εντόπιση (βλ. παράγραφο 4.4).

### Κακοήθειες και λεμφοϋπερπλαστικές διαταραχές

Σε κλινικές μελέτες με infliximab στις οποίες έλαβαν θεραπεία 5.780 ασθενείς, που αντιπροσώπευαν 5.494 ασθενείς-έτη, εντοπίστηκαν 5 περιπτώσεις λεμφωμάτων και 26 μη λεμφωματικές κακοήθειες, σε σύγκριση με απουσία λεμφωμάτων και 1 μη λεμφωματική κακοήθεια σε 1.600 ασθενείς που λάμβαναν εικονικό φάρμακο, που αντιπροσώπευαν 941 ασθενείς-έτη.

Σε μακροχρόνια παρακολούθηση της ασφάλειας των κλινικών μελετών με infliximab για μέχρι 5 χρόνια, που αντιπροσώπευαν 6.234 ασθενείς-έτη (3.210 ασθενείς), αναφέρθηκαν 5 περιπτώσεις λεμφώματος και 38 περιπτώσεις μη λεμφωματικών κακοηθειών.

Περιπτώσεις κακοηθειών, συμπεριλαμβανομένου λεμφώματος, έχουν επίσης αναφερθεί μετά την κυκλοφορία του φαρμάκου (βλ. παράγραφο 4.4).

Σε μία διερευνητική κλινική μελέτη που αφορούσε ασθενείς με μέτρια έως σοβαρή ΧΑΠ, οι οποίοι

ήταν είτε νυν καπνιστές είτε πρώην καπνιστές, 157 ενήλικες ασθενείς έλαβαν θεραπεία με infliximab σε δόσεις παρόμοιες με αυτές που χρησιμοποιούνται στη ρευματοειδή αρθρίτιδα και στη νόσο του Crohn. Εννέα από αυτούς τους ασθενείς ανέπτυξαν κακοήθειες, συμπεριλαμβανομένου 1 λεμφώματος. Η διάμεση διάρκεια της παρακολούθησης ήταν 0,8 έτη (επίπτωση 5,7% [95% CI 2,65%-10,6%]). Αναφέρθηκε μία κακοήθεια ανάμεσα στους 77 ασθενείς της ομάδας ελέγχου (διάμεση διάρκεια παρακολούθησης 0,8 έτη, επίπτωση 1,3% [95% CI 0,03%-7,0%]). Η πλειοψηφία των κακοηθειών αναπτύχθηκε στους πνεύμονες ή την κεφαλή και τον τράχηλο.

Σε μια βασισμένη στον πληθυσμό, αναδρομική μελέτη κοόρτης, βρέθηκε αυξημένη επίπτωση καρκίνου του τραχήλου της μήτρας σε γυναίκες με ρευματοειδή αρθρίτιδα που λάμβαναν θεραπεία με infliximab, σε σύγκριση με τους ασθενείς που δεν είχαν λάβει ποτέ βιολογικούς παράγοντες ή με τον γενικό πληθυσμό, συμπεριλαμβανομένων εκείνων με ηλικία άνω των 60 ετών (βλ. παράγραφο 4.4).

Επιπλέον, περιπτώσεις ηπατοσπληνικού λεμφώματος από T-κύτταρα έχουν αναφερθεί μετά την κυκλοφορία του φαρμάκου σε ασθενείς που έλαβαν θεραπεία με infliximab, με τη συντριπτική πλειοψηφία των περιπτώσεων να εμφανίζονται στη νόσο του Crohn και στην ελκώδη κολίτιδα και με τους περισσότερους από τους ασθενείς αυτούς να είναι έφηβοι ή νεαροί ενήλικες άρρενες (βλ. παράγραφο 4.4).

#### Καρδιακή ανεπάρκεια

Σε μελέτη Φάσης II που είχε ως σκοπό την αξιολόγηση του infliximab στη ΣΚΑ, παρατηρήθηκε υψηλότερη επίπτωση θνησιμότητας λόγω επιδείνωσης της καρδιακής ανεπάρκειας σε ασθενείς που λάμβαναν θεραπεία με infliximab, ιδιαίτερα σε όσους λάμβαναν τη μεγαλύτερη δόση των 10 mg/kg (δηλ. διπλάσια από τη μέγιστη εγκεκριμένη δόση). Σε αυτήν τη μελέτη, 150 ασθενείς με ΣΚΑ NYHA κατηγορία III-IV (κλάσμα εξωθήσεως αριστερής κοιλίας  $\leq 35\%$ ) έλαβαν θεραπεία 3 εγχύσεων με infliximab των 5 mg/kg, 10 mg/kg, ή εικονικού φαρμάκου για 6 εβδομάδες). Στις 38 εβδομάδες, οι 9 από τους 101 ασθενείς που έλαβαν θεραπεία με infliximab (2 των 5 mg/kg και 7 των 10 mg/kg) κατέληξαν, σε σύγκριση με έναν θάνατο σε 49 ασθενείς που λάμβαναν το εικονικό φάρμακο. Υπήρξαν αναφορές μετά από την κυκλοφορία του φαρμάκου για επιδείνωση της καρδιακής ανεπάρκειας, με και χωρίς προσδιορισίμους προδιαθεσικούς παράγοντες σε ασθενείς που λάμβαναν infliximab. Υπήρξαν επίσης αναφορές μετά από την κυκλοφορία του φαρμάκου για νεοεμφανιζόμενη καρδιακή ανεπάρκεια, συμπεριλαμβανομένης καρδιακής ανεπάρκειας σε ασθενείς χωρίς γνωστή προϋπάρχουσα καρδιοαγγειακή νόσο. Μερικοί από αυτούς τους ασθενείς ήταν κάτω των 50 ετών.

#### Συμβάματα του ήπατος και των χοληφόρων

Σε κλινικές μελέτες, ήπιες ή μέτριες αυξήσεις των τιμών των ALT και AST παρατηρήθηκαν σε ασθενείς που λάμβαναν infliximab χωρίς εξέλιξη σε σοβαρή ηπατική βλάβη. Παρατηρήθηκαν αυξήσεις των τιμών της ALT  $\geq 5$  x Ανώτατο Φυσιολογικό Όριο (ULN) (βλ. Πίνακα 2). Αυξήσεις των τιμών των αμινοτρανσφερασών παρατηρήθηκαν (της ALT πιο συχνά από ότι της AST) σε μεγαλύτερη αναλογία στους ασθενείς που λάμβαναν infliximab από ότι στην ομάδα ελέγχου, τόσο όταν το infliximab δόθηκε ως μονοθεραπεία όσο και όταν χρησιμοποιήθηκε σε συνδυασμό με άλλους ανοσοκατασταλτικούς παράγοντες. Οι περισσότερες ανωμαλίες στις αμινοτρανσφεράσες ήταν παροδικές, ωστόσο, ένας μικρός αριθμός ασθενών εμφάνισε πιο παρατεταμένες αυξήσεις τιμών. Γενικώς, ασθενείς που είχαν αυξήσεις των τιμών των ALT και AST ήταν ασυμπτωματικοί, και οι ανωμαλίες μειώθηκαν ή εξομαλύνθηκαν είτε με συνέχιση ή διακοπή του infliximab, είτε με τροποποίηση της ταυτόχρονα χορηγούμενης θεραπείας. Κατά την παρακολούθηση μετά από την κυκλοφορία του φαρμάκου, περιπτώσεις ίκτερου και ηπατίτιδας, ορισμένες με χαρακτηριστικά αυτοάνοσης ηπατίτιδας, έχουν αναφερθεί σε ασθενείς που λάμβαναν infliximab (βλ. παράγραφο 4.4).

**Πίνακας 2**  
**Αναλογία ασθενών με αυξημένη δραστηριότητα της ALT σε κλινικές μελέτες**

Ένδειξη	Αριθμός ασθενών <sup>3</sup>		Διάμεση παρακολούθηση (εβδομάδες) <sup>4</sup>		≥ 3 x ULN		≥ 5 x ULN	
	εικονικό φάρμακο	infliximab	εικονικό φάρμακο	infliximab	εικονικό φάρμακο	infliximab	εικονικό φάρμακο	infliximab
Ρευματοειδής αρθρίτιδα <sup>1</sup>	375	1.087	58,1	58,3	3,2%	3,9%	0,8%	0,9%
Νόσος του Crohn <sup>2</sup>	324	1.034	53,7	54,0	2,2%	4,9%	0,0%	1,5%
Παιδιατρική νόσος του Crohn	Δ/Ε	139	Δ/Ε	53,0	Δ/Ε	4,4%	Δ/Ε	1,5%
Ελκώδης κολίτιδα	242	482	30,1	30,8	1,2%	2,5%	0,4%	0,6%
Παιδιατρική Ελκώδης κολίτιδα	Δ/Ε	60	Δ/Ε	49,4	Δ/Ε	6,7%	Δ/Ε	1,7%
Αγκυλοποιητική σπονδυλίτιδα	76	275	24,1	101,9	0,0%	9,5%	0,0%	3,6%
Ψωριασική αρθρίτιδα	98	191	18,1	39,1	0,0%	6,8%	0,0%	2,1%
Ψωρίαση κατά πλάκα	281	1.175	16,1	50,1	0,4%	7,7%	0,0%	3,4%

<sup>1</sup> Οι ασθενείς υπό εικονικό φάρμακο έλαβαν μεθοτρεξάτη ενώ οι ασθενείς υπό infliximab έλαβαν και infliximab και μεθοτρεξάτη.

<sup>2</sup> Οι ασθενείς υπό εικονικό φάρμακο στις δύο μελέτες Φάσης III στη νόσο του Crohn, έλαβαν μία αρχική δόση των 5 mg/kg infliximab στην αρχή της μελέτης και ήταν υπό εικονικό φάρμακο στη φάση συντήρησης. Οι ασθενείς που τυχαιοποιήθηκαν στην ομάδα συντήρησης με εικονικό φάρμακο και αργότερα πέρασαν σε infliximab έχουν συμπεριληφθεί στην ομάδα infliximab στην ανάλυση της ALT. Στη δοκιμή Φάσης IIIb στη νόσο του Crohn, οι ασθενείς υπό εικονικό φάρμακο έλαβαν 2,5 mg/kg/ημέρα AZA ως ενεργό έλεγχο, επιπροσθέτως των εικονικών εγχύσεων infliximab.

<sup>3</sup> Αριθμός των ασθενών που αξιολογήθηκαν για ALT.

<sup>4</sup> Η διάμεση παρακολούθηση βασίζεται στους ασθενείς που έλαβαν θεραπεία.

### Αντιπυρηνικά αντισώματα (ANA)/Αντισώματα έναντι διπλής έλικας DNA (dsDNA)

Οι μισοί περίπου ασθενείς που έλαβαν θεραπεία infliximab σε κλινικές μελέτες και είχαν αρνητική μέτρηση ANA στην έναρξη της θεραπείας, παρουσίασαν θετική μέτρηση ANA κατά τη διάρκεια της μελέτης, σε σύγκριση με το ένα πέμπτο περίπου των ασθενών που έλαβαν θεραπεία εικονικού φαρμάκου. Τα αντισώματα anti-dsDNA ανιχνεύτηκαν νεωστί σε περίπου 17% των ασθενών που έλαβαν θεραπεία infliximab, σε σύγκριση με 0% των ασθενών που έλαβαν θεραπεία εικονικού φαρμάκου. Κατά την τελευταία αξιολόγηση, 57% των ασθενών που έλαβαν θεραπεία infliximab εξακολουθούσαν να είναι θετικοί στα αντισώματα anti-dsDNA. Παρ' όλα αυτά, οι αναφορές λύκου και παρόμοιων συνδρόμων παραμένουν μη συχνές (βλ. παράγραφο 4.4).

### Παιδιατρικός πληθυσμός

#### Ασθενείς με νεανική ρευματοειδή αρθρίτιδα

Το infliximab μελετήθηκε σε μία κλινική μελέτη σε 120 ασθενείς (εύρος ηλικίας: 4-17 έτη) με ενεργή νεανική ρευματοειδή αρθρίτιδα παρά τη μεθοτρεξάτη. Οι ασθενείς έλαβαν 3 ή 6 mg/kg infliximab ως ένα σχήμα εφόδου 3 δόσεων (εβδομάδες 0, 2, 6 ή εβδομάδες 14, 16, 20 αντιστοίχως), ακολουθούμενο από θεραπεία συντήρησης κάθε 8 εβδομάδες, σε συνδυασμό με μεθοτρεξάτη.

#### Αντιδράσεις έγχυσης

Αντιδράσεις έγχυσης συνέβησαν στο 35% των ασθενών με νεανική ρευματοειδή αρθρίτιδα που έλαβαν 3 mg/kg, συγκριτικά με το 17,5% των ασθενών που έλαβαν 6 mg/kg. Στην ομάδα των 3 mg/kg infliximab, 4 από τους 60 ασθενείς είχαν μία σοβαρή αντίδραση έγχυσης και 3 ασθενείς ανέφεραν μία πιθανή αναφυλακτική αντίδραση (2 από τις οποίες ήταν ανάμεσα στις σοβαρές

αντιδράσεις έγχυσης). Στην ομάδα των 6 mg/kg, 2 από τους 57 ασθενείς είχαν μία σοβαρή αντίδραση έγχυσης, ένας από τους οποίους είχε μία πιθανή αναφυλακτική αντίδραση (βλ. παράγραφο 4.4).

#### *Ανοσογονικότητα*

Αντισώματα στο infliximab αναπτύχθηκαν στο 38% των ασθενών που έλαβαν 3 mg/kg, συγκριτικά με το 12% των ασθενών που έλαβαν 6 mg/kg. Οι τίτλοι αντισωμάτων ήταν σημαντικά υψηλότεροι για την ομάδα των 3 mg/kg, συγκριτικά με την ομάδα των 6 mg/kg.

#### *Λοιμώξεις*

Λοιμώξεις συνέβησαν στο 68% (41/60) των παιδιών που έλαβαν 3 mg/kg για 52 εβδομάδες, στο 65% (37/57) των παιδιών που έλαβαν infliximab 6 mg/kg για 38 εβδομάδες και στο 47% (28/60) των παιδιών που έλαβαν εικονικό φάρμακο για 14 εβδομάδες (βλ. παράγραφο 4.4).

#### Παιδιατρικοί ασθενείς με νόσο του Crohn

Οι παρακάτω ανεπιθύμητες ενέργειες αναφέρθηκαν πιο συχνά σε παιδιατρικούς ασθενείς με νόσο του Crohn (βλ. παράγραφο 5.1) παρά σε ενήλικες ασθενείς με νόσο του Crohn: αναιμία (10,7%), αίμα στα κόπρανα (9,7%), λευκοπενία (8,7%), έξαψη (8,7%), ιογενής λοίμωξη (7,8%), ουδετεροπενία (6,8%), βακτηριδιακή λοίμωξη (5,8%) και αλλεργική αντίδραση του αναπνευστικού συστήματος (5,8%). Επιπλέον, αναφέρθηκε κάταγμα οστού (6,8%), ωστόσο, δεν έχει τεκμηριωθεί μία αιτιολογική συσχέτιση. Άλλες ειδικές εκτιμήσεις συζητούνται παρακάτω.

#### *Αντιδράσεις σχετιζόμενες με την έγχυση*

Στη μελέτη για παιδιατρική νόσο του Crohn, το 17,5% των τυχαιοποιημένων ασθενών αντιμετώπισε 1 ή περισσότερες αντιδράσεις έγχυσης. Δεν υπήρξαν σοβαρές αντιδράσεις έγχυσης και 2 άτομα στη μελέτη για παιδιατρική νόσο του Crohn είχαν μη σοβαρές αναφυλακτικές αντιδράσεις.

#### *Ανοσογονικότητα*

Αντισώματα στο infliximab ανιχνεύθηκαν σε 3 (2,9%) παιδιατρικούς ασθενείς.

#### *Λοιμώξεις*

Στη μελέτη για παιδιατρική νόσο του Crohn, αναφέρθηκαν λοιμώξεις στο 56,3% των τυχαιοποιημένων ατόμων που έλαβαν θεραπεία με infliximab. Λοιμώξεις αναφέρθηκαν πιο συχνά για άτομα τα οποία έλαβαν εγχύσεις κάθε 8 εβδομάδες σε αντιδιαστολή με εγχύσεις κάθε 12 εβδομάδες (73,6% και 38,0%, αντιστοίχως), ενώ αναφέρθηκαν σοβαρές λοιμώξεις για 3 άτομα στην ομάδα θεραπείας συντήρησης κάθε 8 εβδομάδες και για 4 άτομα στην ομάδα θεραπείας συντήρησης κάθε 12 εβδομάδες. Οι πιο συχνά αναφερόμενες λοιμώξεις ήταν λοίμωξη του ανώτερου αναπνευστικού συστήματος και φαρυγγίτιδα και η πιο συχνά αναφερόμενη σοβαρή λοίμωξη ήταν το απόστημα. Αναφέρθηκαν τρεις περιπτώσεις πνευμονίας (1 σοβαρή) και 2 περιπτώσεις έρπη ζωστήρα (και οι δύο μη σοβαρές).

#### Παιδιατρικοί ασθενείς με ελκώδη κολίτιδα

Συνολικά, οι ανεπιθύμητες αντιδράσεις που αναφέρθηκαν στις μελέτες για παιδιατρική ελκώδη κολίτιδα και ελκώδη κολίτιδα σε ενήλικες γενικά βρίσκονταν σε συμφωνία μεταξύ τους. Στη μελέτη για παιδιατρική ελκώδη κολίτιδα, οι πιο συχνές ανεπιθύμητες αντιδράσεις ήταν λοίμωξη του ανώτερου αναπνευστικού συστήματος, φαρυγγίτιδα, κοιλιακό άλγος, πυρετός και κεφαλαλγία. Η πιο συχνή ανεπιθύμητη ενέργεια ήταν επιδείνωση της ελκώδους κολίτιδας, η επίπτωση της οποίας ήταν υψηλότερη σε ασθενείς στο δοσολογικό σχήμα κάθε 12 εβδομάδες έναντι εκείνων στο δοσολογικό σχήμα κάθε 8 εβδομάδες.

#### *Αντιδράσεις σχετιζόμενες με την έγχυση*

Συνολικά, 8 (13,3%) από τους 60 ασθενείς που έλαβαν αγωγή εμφάνισαν μία ή περισσότερες αντιδράσεις έγχυσης, με 4 από τους 22 (18,2%) στην ομάδα θεραπείας συντήρησης κάθε 8 εβδομάδες και 3 από τους 23 (13,0%) στην ομάδα θεραπείας συντήρησης κάθε 12 εβδομάδες. Δεν αναφέρθηκαν σοβαρές αντιδράσεις έγχυσης. Όλες οι αντιδράσεις έγχυσης ήταν ήπιες ή μέτριες έντασης.



### Ανοσογονικότητα

Αντισώματα στο infliximab ανιχνεύθηκαν σε 4 (7,7%) ασθενείς μέχρι και την εβδομάδα 54.

### Λοιμώξεις

Λοιμώξεις αναφέρθηκαν σε 31 (51,7%) από τους 60 ασθενείς που έλαβαν αγωγή στη μελέτη για παιδιατρική ελκώδη κολίτιδα και σε 22 (36,7%) που χρειάστηκαν από στόματος ή παρεντερική αντιμικροβιακή αγωγή. Το ποσοστό των ασθενών με λοιμώξεις στη μελέτη για παιδιατρική ελκώδη κολίτιδα ήταν παρόμοιο με εκείνο στη μελέτη για παιδιατρική νόσο του Crohn αλλά υψηλότερο από το ποσοστό στις μελέτες για ελκώδη κολίτιδα σε ενήλικες. Η συνολική επίπτωση των λοιμώξεων στη μελέτη για παιδιατρική ελκώδη κολίτιδα ήταν 13/22 (59%) στην ομάδα θεραπείας συντήρησης κάθε 8 εβδομάδες και 14/23 (60,9%) στην ομάδα θεραπείας συντήρησης κάθε 12 εβδομάδες. Λοίμωξη του ανώτερου αναπνευστικού συστήματος (7/60 [12%]) και φαρυγγίτιδα (5/60 [8%]) ήταν οι πιο συχνά αναφερθείσες λοιμώξεις του αναπνευστικού συστήματος. Σοβαρές λοιμώξεις αναφέρθηκαν στο 12% (7/60) όλων των ασθενών που έλαβαν αγωγή.

Σε αυτήν τη μελέτη, υπήρχαν περισσότεροι ασθενείς στην ηλικιακή ομάδα 12 έως 17 ετών από ότι στην ηλικιακή ομάδα 6 έως 11 ετών (45/60 [75,0%] έναντι 15/60 [25,0%]). Παρ' όλο που ο αριθμός των ασθενών σε κάθε υποομάδα είναι πολύ μικρός για την εξαγωγή οριστικών συμπερασμάτων σχετικά με την επίδραση της ηλικίας στα συμβάματα ασφάλειας, υπήρχαν υψηλότερα ποσοστά ασθενών με σοβαρές ανεπιθύμητες ενέργειες και διακοπή θεραπείας λόγω ανεπιθύμητων ενεργειών στη μικρότερη ηλικιακή ομάδα από ότι στη μεγαλύτερη ηλικιακή ομάδα. Παρ' όλο που το ποσοστό των ασθενών με λοιμώξεις ήταν επίσης υψηλότερο στη μικρότερη ηλικιακή ομάδα, για σοβαρές λοιμώξεις, τα ποσοστά ήταν παρόμοια στις δύο ηλικιακές ομάδες. Τα συνολικά ποσοστά ανεπιθύμητων ενεργειών και αντιδράσεων έγχυσης ήταν παρόμοια μεταξύ των ηλικιακών ομάδων 6 έως 11 και 12 έως 17 ετών.

### Εμπειρία μετά την κυκλοφορία

Αυθόρμητες σοβαρές ανεπιθύμητες αντιδράσεις με infliximab στον παιδιατρικό πληθυσμό μετά την κυκλοφορία του φαρμάκου περιλάμβαναν κακοήθειες, συμπεριλαμβανομένων των ηπατοσπληνικών λεμφωμάτων από T-κύτταρα, των παροδικών ανωμαλιών των ηπατικών ενζύμων, των συνδρόμων προσομοιαζόντων με λύκο και των θετικών αυτοαντισωμάτων (βλ. παραγράφους 4.4 και 4.8).

### Επιπρόσθετες πληροφορίες για ειδικούς πληθυσμούς

#### Ηλικιωμένοι

Σε κλινικές μελέτες ρευματοειδούς αρθρίτιδας, η επίπτωση σοβαρών λοιμώξεων ήταν μεγαλύτερη σε ασθενείς ηλικίας 65 ετών και άνω που έλαβαν το σχήμα infliximab και μεθοτρεξάτη (11,3%) από ότι σε εκείνους ηλικίας κάτω των 65 ετών (4,6%). Σε ασθενείς που έλαβαν μονοθεραπεία με μεθοτρεξάτη, η επίπτωση σοβαρών λοιμώξεων ήταν 5,2% σε ασθενείς ηλικίας 65 ετών και άνω σε σύγκριση με 2,7% σε ασθενείς ηλικίας κάτω των 65 ετών (βλ. παράγραφο 4.4).

### Αναφορά πιθανολογούμενων ανεπιθύμητων ενεργειών

Η αναφορά πιθανολογούμενων ανεπιθύμητων ενεργειών μετά από τη χορήγηση άδειας κυκλοφορίας του φαρμακευτικού προϊόντος είναι σημαντική. Επιτρέπει τη συνεχή παρακολούθηση της σχέσης οφέλους-κινδύνου του φαρμακευτικού προϊόντος. Ζητείται από τους επαγγελματίες υγείας να αναφέρουν οποιοσδήποτε πιθανολογούμενες ανεπιθύμητες ενέργειες μέσω του εθνικού συστήματος αναφοράς που αναγράφεται στο [Παράρτημα V](#).

## **4.9 Υπερδοσολογία**

Δεν αναφέρθηκε καμία περίπτωση υπερδοσολογίας. Μεμονωμένες δόσεις μέχρι 20 mg/kg έχουν χορηγηθεί χωρίς τοξικές αντιδράσεις.

## 5. ΦΑΡΜΑΚΟΛΟΓΙΚΕΣ ΙΔΙΟΤΗΤΕΣ

### 5.1 Φαρμακοδυναμικές ιδιότητες

Φαρμακοθεραπευτική κατηγορία: Ανοσοκαταστολείς, αναστολείς του παράγοντα νέκρωσης των όγκων άλφα (TNF $\alpha$ ), κωδικός ATC: L04AB02.

Το Zessly είναι βιο-ομοειδές φαρμακευτικό προϊόν. Λεπτομερείς πληροφορίες είναι διαθέσιμες στον δικτυακό τόπο του Ευρωπαϊκού Οργανισμού Φαρμάκων: <http://www.ema.europa.eu>.

#### Μηχανισμός δράσης

Το infliximab είναι ένα χμαιοκλικό μονοκλωνικό αντίσωμα ανθρώπου-ποντικού που συνδέεται με μεγάλη χημική συγγένεια και με τους διαλυτούς και με τους διαμεμβρανικούς τύπους του TNF $\alpha$ , αλλά όχι με τη λεμφοτοξίνη  $\alpha$  (TNF $\beta$ ).

#### Φαρμακοδυναμικές επιδράσεις

Το infliximab αναστέλλει τη λειτουργική δράση του TNF $\alpha$  σε μεγάλη ποικιλία *in vitro* βιοπροσδιορισμών. Το infliximab προλάμβανε την εμφάνιση της νόσου σε διαγονιδιακά ποντίκια τα οποία αναπτύσσουν πολυαρθρίτιδα, ως αποτέλεσμα της ιδιοσυστατικής έκφρασης του ανθρώπινου TNF $\alpha$  και όταν χορηγήθηκε μετά την έναρξη της νόσου, επέτρεψε στις διαβρωμένες αρθρώσεις να επουλωθούν. *In vivo*, το infliximab σχηματίζει γρήγορα σταθερά σύμπλοκα με ανθρώπινο TNF $\alpha$ , μία διεργασία που είναι παράλληλη με την απώλεια της βιολογικής δραστηριότητας του TNF $\alpha$ .

Αυξημένες συγκεντρώσεις του TNF $\alpha$  βρέθηκαν στις αρθρώσεις των ασθενών με ρευματοειδή αρθρίτιδα και συσχετίζονται με αυξημένη δραστηριότητα της νόσου. Στη ρευματοειδή αρθρίτιδα, η αγωγή με infliximab μείωσε τη διήθηση φλεγμονωδών κυττάρων σε φλεγμένους περιοχές της άρθρωσης, καθώς επίσης την έκφραση των μορίων που μεσολαβούν στην κυτταρική προσκόλληση, τη χημειοπροσέλκυση και την αποικοδόμηση των ιστών. Μετά τη θεραπεία με infliximab, οι ασθενείς εμφάνισαν μειωμένα επίπεδα της ιντερλευκίνης 6 (IL-6) στον ορό και της C-αντιδρώσης πρωτεΐνης (CRP) και αυξημένα επίπεδα αιμοσφαιρίνης σε ασθενείς με ρευματοειδή αρθρίτιδα με μειωμένα επίπεδα αιμοσφαιρίνης, σε σύγκριση με τις τιμές στην έναρξη θεραπείας. Επιπλέον, τα λεμφοκύτταρα στο περιφερικό αίμα δεν έδειξαν σημαντική μείωση στον αριθμό ή στις πολλαπλασιαστικές ανταποκρίσεις στην *in vitro* μιτογενετική διέγερση, όταν συγκρίθηκαν με κύτταρα ασθενών που δεν είχαν λάβει αγωγή. Σε ασθενείς με ψωρίαση, η θεραπεία με infliximab είχε ως αποτέλεσμα μειώσεις στην επιδερμική φλεγμονή και ομαλοποίηση της κερατινοκυτταρικής διαφοροποίησης στις ψωριασικές πλάκες. Στην ψωριασική αρθρίτιδα, βραχυχρόνια θεραπεία με infliximab μείωσε τον αριθμό των T-κυττάρων και των αιμοφόρων αγγείων στο αρθρικό υγρό και στο ψωριασικό δέρμα.

Ιστολογική αξιολόγηση βιοψιών παχέος εντέρου που ελήφθησαν πριν και 4 εβδομάδες μετά από τη χορήγηση infliximab, αποκάλυψαν σημαντική μείωση του ανιχνεύσιμου TNF $\alpha$ . Η θεραπεία ασθενών με νόσο του Crohn με infliximab συνδέθηκε επίσης με σημαντική μείωση του συνήθως αυξημένου ορολογικού δείκτη φλεγμονής, CRP. Οι συνολικοί αριθμοί λευκών αιμοσφαιρίων στο περιφερικό αίμα επηρεάστηκαν ελάχιστα στους ασθενείς που υποβλήθηκαν σε αγωγή με infliximab, αν και οι αλλαγές στα λεμφοκύτταρα, μονοκύτταρα και τα ουδετερόφιλα αντανάκλυσαν μετακινήσεις προς τα φυσιολογικά όρια. Τα μονοπύρρηνα του περιφερικού αίματος (PBMC) ασθενών που υποβλήθηκαν σε αγωγή με infliximab, έδειξαν αμείωτη υπερπλαστική αντίδραση σε ερεθίσματα, σε σύγκριση με ασθενείς που δεν υποβλήθηκαν σε αγωγή και δεν παρατηρήθηκαν σημαντικές μεταβολές στην παραγωγή κυτταροκινών από PBMC που είχαν διεγερθεί μετά από αγωγή με infliximab. Η ανάλυση μονοπύρηνων κυττάρων της υποβλεννογόνιας στοιβάδας συνδετικού ιστού, που ελήφθησαν με βιοψία του εντερικού βλεννογόνου, έδειξαν ότι η αγωγή με infliximab προκάλεσε μείωση των κυττάρων που εκφράζουν TNF $\alpha$  και ιντερφερόνη- $\gamma$ . Πρόσθετες ιστολογικές μελέτες έδωσαν ενδείξεις ότι η αγωγή με infliximab μειώνει τη διήθηση φλεγμονωδών κυττάρων στην προσβλημένη περιοχή του εντέρου και την παρουσία δεικτών φλεγμονής σε αυτές τις θέσεις. Οι ενδοσκοπικές μελέτες του εντερικού βλεννογόνου έδειξαν στοιχεία επώλωσης του βλεννογόνου στους ασθενείς που έλαβαν θεραπεία με infliximab.

## Κλινική αποτελεσματικότητα και ασφάλεια

### Ρευματοειδής αρθρίτιδα σε ενήλικες

Η αποτελεσματικότητα του infliximab εκτιμήθηκε σε δύο πολυκεντρικές, τυχαιοποιημένες, διπλά τυφλές, βασικές κλινικές μελέτες. Και στις δύο μελέτες επιτρεπόταν ταυτόχρονη χρήση σταθερών δόσεων φολικού οξέος, κορτικοστεροειδών από του στόματος ( $\leq 10$  mg/ημέρα) ή/και μη-στεροειδών αντιφλεγμονωδών φαρμάκων (ΜΣΑΦ).

Τα κύρια καταληκτικά σημεία, ήταν η μείωση των σημείων και συμπτωμάτων, όπως αυτά αξιολογούνται σύμφωνα με τα κριτήρια του Αμερικανικού Κολλεγίου Ρευματολογίας (ACR20 για τη μελέτη 1 (περιγράφεται παρακάτω) και ορόσημο ACR-N για τη μελέτη 2 (περιγράφεται παρακάτω)), η παρεμπόδιση της δομικής καταστροφής της άρθρωσης και τη βελτίωση της φυσικής λειτουργίας. Μία μείωση των σημείων και συμπτωμάτων προσδιορίστηκε ότι είναι μία κατά 20% τουλάχιστον βελτίωση (ACR20) στον αριθμό τόσο των ευαίσθητων όσο και των διογκωμένων αρθρώσεων, και σε 3 από τα ακόλουθα 5 κριτήρια: (1) τη γενική αξιολόγηση του εκτιμητή, (2) τη γενική αξιολόγηση του ασθενούς, (3) τη μέτρηση της λειτουργικότητας/αναπηρίας, (4) το οπτικό ανάλογο κλίμακας πόνου και (5) την ταχύτητα καθίζησης ερυθρών αιμοσφαιρίων ή την C-αντιδρώσα πρωτεΐνη. Το ACR-N χρησιμοποιεί τα ίδια κριτήρια όπως και το ACR20, και υπολογίζεται παίρνοντας το χαμηλότερο ποσοστό βελτίωσης στον αριθμό των διογκωμένων αρθρώσεων, στον αριθμό των επώδυνων αρθρώσεων και στη διάμεση τιμή των υπόλοιπων 5 σημείων της ACR ανταπόκρισης. Δομική βλάβη της άρθρωσης (διαβρώσεις και στένωση του αρθρικού διαστήματος) και στα δύο χέρια και πόδια μετρήθηκε με την αλλαγή από την αρχική κατάσταση στην ολική van der Heijde-τροποποιημένη Sharp βαθμολογία (0-440).

Χρησιμοποιήθηκε το Ερωτηματολόγιο εκτίμησης της Υγείας (Health Assessment Questionnaire, HAQ, κλίμακα 0-3) για τη μέτρηση της μέσης τιμής της αλλαγής με τον χρόνο στη βαθμολογία των ασθενών από τις τιμές στην έναρξη της θεραπείας, στη φυσική λειτουργία.

Η μελέτη 1 εκτίμησε τις ανταποκρίσεις στις 30, 54 και 102 εβδομάδες μιας ελεγχόμενης με εικονικό φάρμακο μελέτης σε 428 ασθενείς με ενεργή ρευματοειδή αρθρίτιδα παρά τη θεραπεία με μεθοτρεξάτη. Περίπου 50% των ασθενών ήταν σε λειτουργική κατηγορία III. Οι ασθενείς έλαβαν εικονικό φάρμακο, 3 mg/kg ή 10 mg/kg infliximab τις εβδομάδες 0, 2 και 6 και από εκεί και ύστερα κάθε 4 ή 8 εβδομάδες. Όλοι οι ασθενείς ήταν σε σταθερές δόσεις μεθοτρεξάτης (διάμεση 15 mg/εβδομάδα) για 6 μήνες πριν την εισαγωγή στη μελέτη και θα παρέμεναν σε σταθερές δόσεις καθ' όλη τη διάρκεια της μελέτης.

Τα αποτελέσματα από την εβδομάδα 54 (ACR20, συνολική van der Heijde-τροποποιημένη Sharp βαθμολογία και HAQ) παρουσιάζονται στον Πίνακα 3. Υψηλότεροι βαθμοί κλινικής ανταπόκρισης (ACR50 και ACR70) παρατηρήθηκαν σε όλες τις ομάδες infliximab στις 30 και 54 εβδομάδες, σε σύγκριση με τη μεθοτρεξάτη μόνο.

Μία μείωση στον ρυθμό εξέλιξης της δομικής βλάβης της άρθρωσης (διαβρώσεις και στένωση του αρθρικού διαστήματος) παρατηρήθηκε σε όλες τις ομάδες του infliximab στις 54 εβδομάδες (Πίνακας 3).

Τα αποτελέσματα που παρατηρήθηκαν στις 54 εβδομάδες παρέμειναν σε όλο το διάστημα μέχρι τις 102 εβδομάδες. Λόγω ενός αριθμού διακοπών από τη θεραπεία, το μέγεθος της διαφοράς στα αποτελέσματα ανάμεσα στο infliximab και την ομάδα που λάμβανε μόνο μεθοτρεξάτη δεν μπορεί να προσδιοριστεί.

**Πίνακας 3**  
**Αποτελέσματα στο ACR20, Δομική Βλάβη της Αρθρώσεως και Φυσική Λειτουργικότητα την εβδομάδα 54, μελέτη 1**

	Έλεγχος <sup>α</sup>	infliximab <sup>β</sup>				Όλο το infliximab <sup>β</sup>
		3 mg/kg κάθε 8 εβδομάδες	3 mg/kg κάθε 4 εβδομάδες	10 mg/kg κάθε 8 εβδομάδες	10 mg/kg κάθε 4 εβδομάδες	
Ασθενείς με ανταπόκριση ACR20/ασθενείς που εκτιμήθηκαν (%) <sup>γ</sup>	15/88 (17%)	36/86 (42%)	41/86 (48%)	51/87 (59%)	48/81 (59%)	176/340 (52%)
Συνολική βαθμολογία <sup>δ</sup> (van der Heijde-τροποποιημένη Sharp βαθμολογία)						
Αλλαγή από την έναρξη θεραπείας (Μέση τιμή ± ΤΑ <sup>γ</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
Διάμεσο εύρος (μεταξύ των τεταρτημορίων)	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)
Ασθενείς χωρίς επιδείνωση/ασθενείς που εκτιμήθηκαν (%) <sup>γ</sup>	13/64 (20%)	34/71 (48%)	35/71 (49%)	37/77 (48%)	44/66 (67%)	150/285 (53%)
Αλλαγή με τον χρόνο στο HAQ σε σχέση με τις τιμές στην έναρξη της θεραπείας <sup>ε</sup> (ασθενείς που εκτιμήθηκαν)	87	86	85	87	81	339
Μέση τιμή ± ΤΑ <sup>γ</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>α</sup> έλεγχος = Όλοι οι ασθενείς είχαν ενεργή ΡΑ παρά την αγωγή με σταθερές δόσεις μεθοτρεξάτης για 6 μήνες πριν από τη στρατολόγηση και θα παρέμεναν σε σταθερές δόσεις σε όλη τη διάρκεια της μελέτης. Επιτρεπόταν ταυτόχρονη χρήση σταθερών δόσεων από του στόματος κορτικοστεροειδών (≤ 10 mg/ημέρα) ή/και ΜΣΑΦ και χορηγούνταν συμπληρώματα φολικού.

<sup>β</sup> όλες οι δόσεις infliximab χορηγήθηκαν σε συνδυασμό με μεθοτρεξάτη και φολικό και μερικές σε κορτικοστεροειδή ή/και ΜΣΑΦ

<sup>γ</sup> p < 0,001 για κάθε ομάδα θεραπείας με infliximab έναντι του ελέγχου.

<sup>δ</sup> μεγαλύτερες τιμές υποδηλώνουν μεγαλύτερη αρθρική βλάβη

<sup>ε</sup> HAQ = Health Assessment Questionnaire (Ερωτηματολόγιο εκτίμησης της Υγείας), μεγαλύτερες τιμές υποδηλώνουν μικρότερη αναπηρία.

Η μελέτη 2 εκτίμησε τις ανταποκρίσεις στις 54 εβδομάδες, 1.004 ασθενών με πρώιμη (διάρκεια νόσου ≤ 3 έτη, διάμεση 0,6 έτη) ενεργή ρευματοειδή αρθρίτιδα (διάμεσος αριθμός διογκωμένων και επώδυνων αρθρώσεων 19 και 31 αντίστοιχα) που δεν είχαν λάβει μεθοτρεξάτη στο παρελθόν. Όλοι οι ασθενείς έλαβαν μεθοτρεξάτη (βελτιστοποίηση της δόσης στα 20 mg/εβδομάδα μέχρι την 8η εβδομάδα) και είτε εικονικό φάρμακο, είτε 3 mg/kg ή 6 mg/kg infliximab τις εβδομάδες 0, 2 και 6 και από εκεί και ύστερα κάθε 8 εβδομάδες. Τα αποτελέσματα από την εβδομάδα 54 φαίνονται στον Πίνακα 4.

Μετά από 54 εβδομάδες θεραπείας, και οι δύο δόσεις του infliximab + μεθοτρεξάτη έδειξαν στατιστικά σημαντική υψηλότερη βελτίωση στα σημεία και συμπτώματα σε σχέση με τη μονοθεραπεία μεθοτρεξάτης, όπως μετρήθηκε από την αναλογία των ασθενών που παρουσίασαν ανταποκρίσεις ACR20, 50 και 70.

Στη μελέτη 2, περισσότερο από το 90% των ασθενών είχαν τουλάχιστον δύο αξιολογήσιμες ακτινογραφίες. Παρατηρήθηκε μείωση της ταχύτητας προόδου της αρθρικής βλάβης τις εβδομάδες 30 και 54 στις ομάδες του infliximab + μεθοτρεξάτη σε σχέση με τη μονοθεραπεία μεθοτρεξάτης.

**Πίνακας 4**  
**Αποτελέσματα στο ACRn, Δομική Βλάβη της Άρθρωσης και Φυσική Λειτουργικότητα την εβδομάδα 54, μελέτη 2**

	Εικονικό φάρμακο + MTX	Infliximab + MTX		
		3 mg/kg	6 mg/kg	Συνδυασμός φαρμάκων
Ασθενείς τυχαιοποιημένοι	282	359	363	722
Ποσοστό βελτίωσης του ACR				
Μέση τιμή ± ΤΑ <sup>α</sup>	24,8 ± 59,7	37,3 ± 52,8	42,0 ± 47,3	39,6 ± 50,1
Αλλαγή από την έναρξη θεραπείας στη συνολική van der Heijde-τροποποιημένη Sharp βαθμολογία <sup>β</sup>				
Μέση τιμή ± ΤΑ <sup>α</sup>	3,70 ± 9,61	0,42 ± 5,82	0,51 ± 5,55	0,46 ± 5,68
Διάμεσο εύρος	0,43	0,00	0,00	0,00
Μέση βελτίωση από τις τιμές στην έναρξη θεραπείας με τον χρόνο στο HAQ από την εβδομάδα 30 έως την εβδομάδα 54 <sup>γ</sup>				
Μέση τιμή ± ΤΑ <sup>δ</sup>	0,68 ± 0,63	0,80 ± 0,65	0,88 ± 0,65	0,84 ± 0,65

<sup>α</sup> p < 0,001 για κάθε ομάδα θεραπείας με infliximab έναντι του ελέγχου.

<sup>β</sup> μεγαλύτερες τιμές υποδηλώνουν μεγαλύτερη αρθρική βλάβη.

<sup>γ</sup> HAQ = Health Assessment Questionnaire (Ερωτηματολόγιο εκτίμησης της Υγείας), μεγαλύτερες τιμές υποδηλώνουν μικρότερη αναπηρία.

<sup>δ</sup> p = 0,030 και < 0,001 για τις ομάδες θεραπείας των 3 mg/kg και 6 mg/kg αντίστοιχα έναντι του εικονικού φαρμάκου + MTX.

Τα δεδομένα που στηρίζουν την τιτλοδότηση δόσης στη ρευματοειδή αρθρίτιδα προέρχονται από τη μελέτη 1, τη μελέτη 2 και τη μελέτη 3. Η μελέτη 3 ήταν μία τυχαιοποιημένη, πολυκεντρική, διπλά τυφλή, με 3 σκέλη, μελέτη ασφάλειας παράλληλης ομάδας. Σε ένα από τα σκέλη της μελέτης (ομάδα 2, n = 329), επιτράπη σε ασθενείς με ανεπαρκή ανταπόκριση τιτλοδότηση της δόσης με επαυξήσεις του 1,5 mg/kg από 3 έως 9 mg/kg. Η πλειοψηφία (67%) αυτών των ασθενών δεν χρειάστηκε καμία τιτλοδότηση δόσης. Από τους ασθενείς που χρειάστηκαν τιτλοδότηση δόσης, το 80% πέτυχε κλινική ανταπόκριση και η πλειοψηφία (64%) αυτών χρειάστηκε μόνο μία προσαρμογή του 1,5 mg/kg.

#### Νόσος του Crohn σε ενήλικες ασθενείς

##### *Θεραπευτικό σχήμα εφόδου στη μέτρια έως σοβαρή, ενεργή νόσο Crohn*

Η αποτελεσματικότητα της θεραπείας με εφάπαξ δόση infliximab αξιολογήθηκε σε 108 ασθενείς με ενεργή νόσο του Crohn (Δείκτης Ενεργότητας Νόσου του Crohn (CDAI)  $\geq 220 \leq 400$ ) σε τυχαιοποιημένη, διπλά τυφλή, ελεγχόμενη με εικονικό φάρμακο μελέτη δόσης-ανταπόκρισης. Από αυτούς τους 108 ασθενείς 27 έλαβαν αγωγή με τη συνιστώμενη δοσολογία του infliximab 5 mg/kg. Όλοι οι ασθενείς είχαν εμφανίσει ανεπαρκή ανταπόκριση σε προηγούμενες συμβατικές θεραπείες. Επιτρεπόταν η παράλληλη χρήση σταθερών δόσεων συμβατικών θεραπειών και 92% των ασθενών εξακολούθησαν να παίρνουν αυτές τις θεραπείες.

Το κύριο καταληκτικό σημείο ήταν η αναλογία ασθενών που εμφάνισαν κλινική ανταπόκριση, οριζόμενη ως μείωση του CDAI κατά  $\geq 70$  βαθμούς από τις τιμές στην έναρξη της θεραπείας τιμή κατά την αξιολόγηση κατά την 4η εβδομάδα και χωρίς αύξηση στη χρήση φαρμακευτικών προϊόντων ή εγχείρηση για νόσο του Crohn. Οι ασθενείς που ανταποκρίθηκαν κατά την 4η εβδομάδα παρακολούθηθηκαν μέχρι τη 12η εβδομάδα. Δευτερεύοντα καταληκτικά σημεία περιλάμβαναν την αναλογία ασθενών σε κλινική ύφεση κατά την 4η εβδομάδα (CDAI < 150), και την κλινική ανταπόκριση κατά την πάροδο του χρόνου.

Κατά την 4η εβδομάδα, μετά από χορήγηση εφάπαξ δόσης, 22/27 (81%) των ασθενών που έλαβαν αγωγή με infliximab λαμβάνοντας μία δόση 5 mg/kg πέτυχαν κλινική ανταπόκριση έναντι 4/25 (16%)

των ασθενών που έλαβαν εικονικό φάρμακο ( $p < 0,001$ ). Επίσης κατά την 4η εβδομάδα, 13/27 (48%) των ασθενών που υποβλήθηκαν σε αγωγή με infliximab πέτυχαν κλινική ύφεση ( $CDAI < 150$ ) έναντι 1/25 (4%) των ασθενών που έλαβαν εικονικό φάρμακο. Ανταπόκριση παρατηρήθηκε εντός 2 εβδομάδων, με μέγιστη ανταπόκριση στις 4 εβδομάδες. Κατά την τελευταία παρατήρηση τη 12η εβδομάδα, 13/27 (48%) των ασθενών που έλαβαν αγωγή με infliximab εξακολουθούσαν να ανταποκρίνονται.

#### Θεραπεία συντήρησης στη μέτρια έως σοβαρή, ενεργή νόσο Crohn σε ενήλικες

Η αποτελεσματικότητα επαναλαμβανόμενων εγχύσεων με infliximab μελετήθηκε σε μια κλινική μελέτη διάρκειας 1 έτους (μελέτη 4). Συνολικά 573 ασθενείς με μέτρια έως σοβαρή, ενεργή νόσο του Crohn ( $CDAI \geq 220 \leq 400$ ) έλαβαν μια έγχυση 5 mg/kg κατά την εβδομάδα 0. 178 από τους 580 εγγεγραμμένους ασθενείς (30,7%) ορίστηκαν ως έχοντες σοβαρή νόσο (βαθμολογία  $CDAI > 300$  και ταυτόχρονη χορήγηση κορτικοστεροειδών ή/και ανοσοκατασταλτικών) αντιστοιχώντας στον πληθυσμό που ορίστηκε στην ένδειξη (βλ. παράγραφο 4.1). Τη 2η εβδομάδα, όλοι οι ασθενείς αξιολογήθηκαν για κλινική ανταπόκριση και τυχαιοποιήθηκαν σε μια από 3 θεραπευτικές ομάδες, την ομάδα εικονικού φαρμάκου συντήρησης, την ομάδα συντήρησης 5 mg/kg και την ομάδα συντήρησης 10 mg/kg. Και οι 3 ομάδες έλαβαν επαναλαμβανόμενες εγχύσεις κατά τη εβδομάδα 2, 6 και κάθε 8 εβδομάδες από εκεί και μετά.

Από τους 573 ασθενείς που τυχαιοποιήθηκαν, οι 335 (58%) πέτυχαν κλινική ανταπόκριση μέχρι την εβδομάδα 2. Αυτοί οι ασθενείς κατηγοριοποιήθηκαν ως ανταποκριθέντες εβδομάδας-2 και συμπεριελήφθησαν στην κύρια ανάλυση (βλ. Πίνακα 5). Ανάμεσα στους ασθενείς που κατηγοριοποιήθηκαν ως μη ανταποκριθέντες την εβδομάδα 2, 32% (26/81) στην ομάδα συντήρησης εικονικού φαρμάκου και 42% (68/163) στην ομάδα infliximab πέτυχαν κλινική ανταπόκριση μέχρι την εβδομάδα 6. Δεν υπήρξε διαφορά μεταξύ των ομάδων στον αριθμό των αργά ανταποκριθέντων από εκεί και μετά.

Τα συμπληρωματικά κύρια καταληκτικά σημεία ήταν η αναλογία των ασθενών σε κλινική ύφεση ( $CDAI < 150$ ) την εβδομάδα 30 και ο χρόνος μέχρι την απώλεια της ανταπόκρισης μέχρι και την εβδομάδα 54. Μείωση των κορτικοστεροειδών επιτράπη μετά την εβδομάδα 6.

### Πίνακας 5

#### Επιδράσεις στον δείκτη ανταπόκρισης και ύφεσης σε ασθενείς με μέτρια έως σοβαρή, ενεργή νόσο του Crohn, δεδομένα από τη μελέτη 4 (ανταποκριθέντες εβδομάδας-2)

	Μελέτη 4 (ανταποκριθέντες εβδομάδας-2)		
	% των Ασθενών		
	Συντήρηση με Εικονικό Φάρμακο (n = 110)	Συντήρηση με Infliximab 5 mg/kg (n = 113) (τιμή p)	Συντήρηση με Infliximab 10 mg/kg (n = 112) (τιμή p)
Διάμεσος χρόνος μέχρι την απώλεια της ανταπόκρισης μέχρι και την εβδομάδα 54	19 εβδομάδες	38 εβδομάδες (0,002)	> 54 εβδομάδες (< 0,001)
<b>Εβδομάδα 30</b>			
Κλινική Ανταπόκριση <sup>a</sup>	27,3	51,3 (< 0,001)	59,1 (< 0,001)
Κλινική Ύφεση	20,9	38,9 (0,003)	45,5 (< 0,001)
Ύφεση Απουσία Στεροειδών	10,7 (6/56)	31,0 (18/58) (0,008)	36,8 (21/57) (0,001)
<b>Εβδομάδα 54</b>			
Κλινική Ανταπόκριση <sup>a</sup>	15,5	38,1 (< 0,001)	47,7 (< 0,001)
Κλινική Ύφεση	13,6	28,3 (0,007)	38,4 (< 0,001)

Διατηρούμενη Ύφεση Απουσία Στεροειδών <sup>β</sup>	5,7 (3/53)	17,9 (10/56) (0,075)	28,6 (16/56) (0,002)
α	Μείωση στο CDAI $\geq 25\%$ και $\geq 70$ βαθμούς.		
β	CDAI < 150 και την εβδομάδα 30 και την 54 και μη λήψη κορτικοστεροειδών τους 3 μήνες πριν την εβδομάδα 54 ανάμεσα στους ασθενείς που λάμβαναν κορτικοστεροειδή στην έναρξη της θεραπείας.		

Ξεκινώντας την εβδομάδα 14, στους ασθενείς οι οποίοι είχαν ανταποκριθεί στη θεραπεία, αλλά στη συνέχεια έχασαν το κλινικό τους πλεονέκτημα, επιτράπη να μεταβούν σε μία δόση infliximab 5 mg/kg υψηλότερη από τη δόση στην οποία τυχαιοποιήθηκαν αρχικά. Το ογδόντα εννέα τοις εκατό (50/56) των ασθενών που έχασαν την κλινική ανταπόκριση στη θεραπεία συντήρησης με infliximab 5 mg/kg μετά την εβδομάδα 14 ανταποκρίθηκαν στη θεραπεία με infliximab 10 mg/kg.

Βελτιώσεις στις μετρήσεις ποιότητας ζωής, μείωση στις σχετιζόμενες με τη νόσο εισαγωγές σε νοσοκομείο και στη χρήση κορτικοστεροειδών παρατηρήθηκαν στις ομάδες συντήρησης infliximab, σε σύγκριση με την ομάδα συντήρησης εικονικού φαρμάκου τις εβδομάδες 30 και 54.

Η θεραπεία με infliximab, με ή χωρίς AZA, αξιολογήθηκε σε μία τυχαιοποιημένη, διπλά-τυφλή μελέτη με ενεργό φάρμακο σύγκρισης σε 508 ενήλικες ασθενείς με μέτρια έως σοβαρή νόσο του Crohn (CDAI  $\geq 220 \leq 450$ ), οι οποίοι δεν είχαν λάβει προηγούμενη θεραπεία με βιολογικά και ανοσοκατασταλτικά φάρμακα και είχαν διάμεση διάρκεια νόσου ίση με 2,3 έτη. Στην έναρξη της θεραπείας, 27,4% των ασθενών λάμβαναν συστηματικά κορτικοστεροειδή, 14,2% των ασθενών λάμβαναν βουδεσονίδη και 54,3% των ασθενών λάμβαναν ενώσεις 5-ASA. Οι ασθενείς τυχαιοποιήθηκαν να λάβουν μονοθεραπεία AZA, μονοθεραπεία infliximab ή θεραπεία συνδυασμού infliximab συν AZA. Το infliximab χορηγήθηκε σε μία δόση των 5 mg/kg τις εβδομάδες 0, 2, 6 και μετά κάθε 8 εβδομάδες. Το AZA δόθηκε σε μία δόση των 2,5 mg/kg ημερησίως.

Το κύριο καταληκτικό σημείο της μελέτης ήταν η επίτευξη κλινικής ύφεσης χωρίς κορτικοστεροειδή την εβδομάδα 26, οριζόμενη ως ασθενείς σε κλινική ύφεση (CDAI < 150) οι οποίοι, για τουλάχιστον 3 εβδομάδες, δεν έλαβαν από στόματος συστηματικά κορτικοστεροειδή (πρεδνιζόνη ή ισοδύναμο) ή βουδεσονίδη σε δόση > 6 mg/ημέρα. Για τα αποτελέσματα, βλ. Πίνακα 6. Οι αναλογίες ασθενών με επούλωση του βλεννογόνου την εβδομάδα 26 ήταν σημαντικά μεγαλύτερες στην ομάδα συνδυασμού infliximab συν AZA (43,9%,  $p < 0,001$ ) και στις ομάδες μονοθεραπείας infliximab (30,1%,  $p = 0,023$ ), σε σύγκριση με την ομάδα μονοθεραπείας AZA (16,5%).

**Πίνακας 6**  
**Ποσοστό ασθενών με νόσο του Crohn που πέτυχαν κλινική ύφεση χωρίς κορτικοστεροειδή την εβδομάδα 26**

	Μονοθεραπεία AZA	Μονοθεραπεία infliximab	Θεραπεία Συνδυασμού infliximab + AZA
<b>Εβδομάδα 26</b>			
Όλοι οι τυχαιοποιημένοι ασθενείς	30,0% (51/170)	44,4% (75/169) ( $p = 0,006$ )*	56,8% (96/169) ( $p < 0,001$ )*

\* Οι τιμές-P αντιπροσωπεύουν κάθε ομάδα θεραπείας με infliximab έναντι μονοθεραπείας AZA.

Παρόμοιες τάσεις στην επίτευξη κλινικής ύφεσης χωρίς κορτικοστεροειδή παρατηρήθηκαν την εβδομάδα 50. Επιπλέον, παρατηρήθηκε βελτιωμένη ποιότητα ζωής με το infliximab, όπως μετρήθηκε από το IBDQ.

#### Θεραπευτικό σχήμα εφόδου στην ενεργή νόσο Crohn με παρουσία συριγγίων

Η αποτελεσματικότητα αξιολογήθηκε σε μία τυχαιοποιημένη, διπλά τυφλή, ελεγχόμενη με εικονικό φάρμακο μελέτη σε 94 ασθενείς με νόσο του Crohn με παρουσία συριγγίων που είχαν συρίγγια διάρκειας τουλάχιστον 3 μηνών. Τριάντα ένας από αυτούς τους ασθενείς έλαβαν αγωγή με infliximab 5 mg/kg. Περίπου 93% των ασθενών είχαν λάβει προηγουμένως αντιβιοτικά ή ανοσοκατασταλτική αγωγή.

Η παράλληλη χρήση σταθερών δόσεων συμβατικών θεραπειών επιτρεπόταν και 83% των ασθενών

εξακολούθησαν να λαμβάνουν τουλάχιστον μία από αυτές τις θεραπείες. Οι ασθενείς έλαβαν τρεις δόσεις είτε εικονικού φαρμάκου είτε infliximab κατά τις εβδομάδες 0, 2 και 6. Οι ασθενείς παρακολούθηθηκαν μέχρι 26 εβδομάδες. Το κύριο καταληκτικό σημείο ήταν η αναλογία ασθενών που εμφάνισαν κλινική ανταπόκριση, οριζόμενη ως μείωση  $\geq 50\%$  από τις τιμές στην έναρξη της θεραπείας του αριθμού των συριγγίων που παροχέτευαν με ελαφρά συμπίεση σε τουλάχιστον δύο διαδοχικές επισκέψεις (σε απόσταση 4 εβδομάδων) χωρίς αύξηση στη χρήση των φαρμακευτικών προϊόντων ή εγχείρηση για νόσο του Crohn.

Εξήντα οκτώ τοις εκατό (21/31) των ασθενών που υποβλήθηκαν σε αγωγή με infliximab λαμβάνοντας ένα θεραπευτικό σχήμα 5 mg/kg πέτυχαν κλινική ανταπόκριση έναντι 26% (8/31) των ασθενών που έλαβαν εικονικό φάρμακο ( $p = 0,002$ ). Ο διάμεσος χρόνος μέχρι την έναρξη της ανταπόκρισης στην ομάδα που υποβλήθηκε σε αγωγή με infliximab ήταν 2 εβδομάδες. Η διάμεση διάρκεια της ανταπόκρισης ήταν 12 εβδομάδες. Επιπρόσθετα, κλείσιμο όλων των συριγγίων επιτεύχθηκε σε 55% των ασθενών που υποβλήθηκαν σε αγωγή με infliximab έναντι 13% των ασθενών που υποβλήθηκαν σε αγωγή με εικονικό φάρμακο ( $p = 0,001$ ).

#### Θεραπεία συντήρησης στην ενεργή νόσο Crohn με παρουσία συριγγίων

Η αποτελεσματικότητα επαναλαμβανόμενων εγχύσεων με infliximab σε ασθενείς με νόσο του Crohn με παρουσία συριγγίων μελετήθηκε σε μια κλινική μελέτη διάρκειας 1 έτους (κλινική μελέτη 5). Συνολικά 306 ασθενείς έλαβαν 3 δόσεις infliximab 5 mg/kg κατά την εβδομάδα 0, 2 και 6. Στην έναρξη της θεραπείας, 87% των ασθενών είχαν περιπρωκτικά συρίγγια, 14% είχε κοιλιακά συρίγγια, 9% είχε ορθοκολπικά συρίγγια. Η μέση CDAI τιμή ήταν 180. Τη 14η εβδομάδα, 282 ασθενείς αξιολογήθηκαν για κλινική ανταπόκριση και τυχαιοποιήθηκαν να λάβουν είτε εικονικό φάρμακο ή 5 mg/kg infliximab κάθε 8 εβδομάδες μέχρι και την 46η εβδομάδα.

Οι ανταποκριθέντες Εβδομάδας-14 (195/282) αναλύθηκαν για το κύριο καταληκτικό σημείο, το οποίο ήταν ο χρόνος από την τυχαιοποίηση μέχρι την απώλεια της ανταπόκρισης (βλ. Πίνακα 7). Μείωση των κορτικοστεροειδών επιτεύχθηκε μετά την εβδομάδα 6.

**Πίνακας 7**

**Επιδράσεις στον δείκτη ανταπόκρισης σε ασθενείς με νόσο του Crohn με παρουσία συριγγίων, δεδομένα από τη μελέτη 5 (ανταποκριθέντες εβδομάδας-14)**

	Μελέτη 5 (ανταποκριθέντες εβδομάδας-14)		
	Συντήρηση με Εικονικό Φάρμακο (n = 99)	Συντήρηση με Infliximab (5 mg/kg) (n = 96)	τιμή-p
Διάμεσος χρόνος μέχρι την απώλεια της ανταπόκρισης μέχρι και την εβδομάδα 54	14 εβδομάδες	> 40 εβδομάδες	< 0,001
<b>Εβδομάδα 54</b>			
Ανταπόκριση Συριγγίου (%) <sup>α</sup>	23,5	46,2	0,001
Πλήρης ανταπόκριση συριγγίου (%) <sup>β</sup>	19,4	36,3	0,009

<sup>α</sup> Μία μείωση  $\geq 50\%$  από την έναρξη θεραπείας στον αριθμό των εκρεόντων συριγγίων για μία περίοδο  $\geq 4$  εβδομάδες.

<sup>β</sup> Απουσία οποιωνδήποτε εκρεόντων συριγγίων.

Ξεκινώντας την εβδομάδα 22, οι ασθενείς που αρχικά ανταποκρίθηκαν στη θεραπεία και στη συνέχεια έχασαν την ανταπόκρισή τους ήταν υποψήφιοι να μεταβούν σε ενεργή επαναθεραπεία κάθε 8 εβδομάδες σε μία δόση infliximab 5 mg/kg υψηλότερη από τη δόση στην οποία τυχαιοποιήθηκαν αρχικά. Μεταξύ των ασθενών στην ομάδα infliximab 5 mg/kg οι οποίοι μετέβησαν λόγω απώλειας της ανταπόκρισης συριγγίων μετά την εβδομάδα 22, το 57% (12/21) ανταποκρίθηκε στην επαναθεραπεία με infliximab 10 mg/kg κάθε 8 εβδομάδες.

Δεν υπήρξε σημαντική διαφορά μεταξύ του εικονικού φαρμάκου και του infliximab για την αναλογία των ασθενών με διατήρηση του κλεισίματος όλων των συριγγίων ως την 54η εβδομάδα, για συμπτώματα όπως η πρωκταλγία, απόστημα και ουρολοίμωξη ή για τον αριθμό των



νεοαναπτυσσόμενων συριγγίων κατά τη διάρκεια της θεραπείας.

Η θεραπεία συντήρησης με infliximab κάθε 8 εβδομάδες μείωσε σημαντικά τις σχετιζόμενες με τη νόσο εισαγωγές σε νοσοκομείο και εγχειρήσεις συγκριτικά με το εικονικό φάρμακο. Επιπλέον, παρατηρήθηκαν μία μείωση στη χρήση κορτικοστεροειδών και βελτιώσεις στην ποιότητα ζωής.

#### Ελκώδης κολίτιδα σε ενήλικες

Η ασφάλεια και η αποτελεσματικότητα του infliximab εκτιμήθηκαν σε δύο (μελέτες 6 και 7) τυχαιοποιημένες, διπλά τυφλές, ελεγχόμενες με εικονικό φάρμακο κλινικές μελέτες σε ενήλικες ασθενείς με μέτρια έως σοβαρή, ενεργή ελκώδη κολίτιδα (βαθμολογία Mayo 6 έως 12, Υποβαθμολογία ενδοσκόπησης  $\geq 2$ ) με ανεπαρκή ανταπόκριση στις συμβατικές θεραπείες [από του στόματος χορηγούμενα κορτικοστεροειδή, αμινοσαλικυλικά ή/και ανοσοτροποποιητές (6-MP, AZA)]. Ταυτόχρονα σταθερές δόσεις των από του στόματος χορηγούμενων αμινοσαλικυλικών, κορτικοστεροειδών, ή/και ανοσοτροποποιητικών παραγόντων επιτράπησαν. Και στις δύο μελέτες, οι ασθενείς τυχαιοποιήθηκαν να λάβουν είτε εικονικό φάρμακο, 5 mg/kg infliximab, ή 10 mg/kg infliximab τις εβδομάδες 0, 2, 6, 14 και 22, και στη μελέτη 6 τις εβδομάδες 30, 38 και 46. Μείωση των κορτικοστεροειδών επιτράπη μετά την εβδομάδα 8.

#### Πίνακας 8

**Επιδράσεις στην κλινική ανταπόκριση σε ενήλικες ασθενείς με μέτρια έως σοβαρή, ενεργή ελκώδη κολίτιδα, στην κλινική ύφεση και στην επούλωση του βλεννογόνου στις εβδομάδες 8 και 30. Συνδυασμένα στοιχεία από τις μελέτες 6 & 7**

	Εικονικό φάρμακο	Infliximab		Συνδυασμός φαρμάκων
		5 mg/kg	10 mg/kg	
Ασθενείς τυχαιοποιημένοι	244	242	242	484
<b>Ποσοστό ασθενών με κλινική ανταπόκριση και με παρατεταμένη κλινική ανταπόκριση</b>				
Κλινική ανταπόκριση την εβδομάδα 8 <sup>α</sup>	33,2%	66,9%	65,3%	66,1%
Κλινική ανταπόκριση την εβδομάδα 30 <sup>α</sup>	27,9%	49,6%	55,4%	52,5%
Παρατεταμένη ανταπόκριση (κλινική ανταπόκριση και την εβδομάδα 8 και την εβδομάδα 30) <sup>α</sup>	19,3%	45,0%	49,6%	47,3%
<b>Ποσοστό ασθενών σε κλινική ύφεση και παρατεταμένη ύφεση</b>				
Κλινική ύφεση την εβδομάδα 8 <sup>α</sup>	10,2%	36,4%	29,8%	33,1%
Κλινική ύφεση την εβδομάδα 30 <sup>α</sup>	13,1%	29,8%	36,4%	33,1%
Παρατεταμένη ύφεση (σε ύφεση και την εβδομάδα 8 και την εβδομάδα 30) <sup>α</sup>	5,3%	19,0%	24,4%	21,7%
<b>Ποσοστό ασθενών με επούλωση του βλεννογόνου</b>				
Επούλωση του βλεννογόνου την εβδομάδα 8 <sup>α</sup>	32,4%	61,2%	60,3%	60,7%
Επούλωση του βλεννογόνου την εβδομάδα 30 <sup>α</sup>	27,5%	48,3%	52,9%	50,6%

<sup>α</sup>  $p < 0,001$ , για κάθε ομάδα θεραπείας με infliximab έναντι εικονικού φαρμάκου.

Η αποτελεσματικότητα του infliximab κατά την εβδομάδα 54 εκτιμήθηκε στη μελέτη 6. Στις 54 εβδομάδες, το 44,9% των ασθενών στην ομάδα θεραπείας συνδυασμού με infliximab ήταν με κλινική ανταπόκριση συγκριτικά με το 19,8% στην ομάδα θεραπείας με εικονικό φάρμακο ( $p < 0,001$ ). Κλινική ύφεση και επούλωση του βλεννογόνου παρουσιάστηκαν σε μεγαλύτερη αναλογία ασθενών στην ομάδα θεραπείας συνδυασμού με infliximab, συγκριτικά με την ομάδα θεραπείας με εικονικό φάρμακο την εβδομάδα 54 (34,6% έναντι 16,5%,  $p < 0,001$  και 46,1% έναντι

18,2%,  $p < 0,001$ , αντιστοίχως). Οι αναλογίες των ασθενών με παρατεταμένη ανταπόκριση και παρατεταμένη ύφεση την εβδομάδα 54 ήταν μεγαλύτερες στην ομάδα θεραπείας συνδυασμού με infliximab από ότι στην ομάδα θεραπείας με εικονικό φάρμακο (37,9% έναντι 14,0%,  $p < 0,001$ , και 20,2% έναντι 6,6%,  $p < 0,001$ , αντιστοίχως).

Μεγαλύτερη αναλογία ασθενών στην ομάδα θεραπείας συνδυασμού με infliximab μπόρεσαν να διακόψουν τα κορτικοστεροειδή ενόσω παρέμεναν σε κλινική ύφεση, συγκριτικά με την ομάδα θεραπείας με εικονικό φάρμακο και την εβδομάδα 30 (22,3% έναντι 7,2%,  $p < 0,001$ , δεδομένα που συγκεντρώθηκαν από τη μελέτη 6 & τη μελέτη 7) και την εβδομάδα 54 (21,0% έναντι 8,9%,  $p = 0,022$ , δεδομένα από τη μελέτη 6).

Η ανάλυση των δεδομένων που συγκεντρώθηκαν από τη μελέτη 6 και τη μελέτη 7 και τις επεκτάσεις τους, τα οποία αναλύθηκαν από την έναρξη της θεραπείας μέχρι και τις 54 εβδομάδες, έδειξαν με τη θεραπεία με infliximab μία μείωση των σχετιζόμενων με την ελκώδη κολίτιδα εισαγωγών σε νοσοκομείο και χειρουργικών πράξεων. Ο αριθμός των σχετιζόμενων με ελκώδη κολίτιδα εισαγωγών σε νοσοκομείο ήταν σημαντικά χαμηλότερος στις ομάδες θεραπείας με 5 και 10 mg/kg infliximab από ότι στην ομάδα εικονικού φαρμάκου (μέσος αριθμός εισαγωγών σε νοσοκομείο ανά 100 άτομα-έτη: 21 και 19 έναντι 40 στην ομάδα εικονικού φαρμάκου,  $p = 0,019$  και  $p = 0,007$ , αντιστοίχως). Ο αριθμός των σχετιζόμενων με ελκώδη κολίτιδα χειρουργικών πράξεων ήταν επίσης χαμηλότερος στις ομάδες θεραπείας με 5 και 10 mg/kg infliximab από ότι στην ομάδα εικονικού φαρμάκου (μέσος αριθμός χειρουργικών πράξεων ανά 100 άτομα-έτη: 22 και 19 έναντι 34,  $p = 0,145$  και  $p = 0,022$ , αντιστοίχως).

Το ποσοστό των ατόμων τα οποία υποβλήθηκαν σε κολεκτομή οποιαδήποτε στιγμή εντός των 54 εβδομάδων μετά την πρώτη έγχυση του υπό μελέτη παράγοντα συγκεντρώθηκαν και ενοποιήθηκαν από τη μελέτη 6 και τη μελέτη 7 και τις επεκτάσεις τους. Λιγότερα άτομα υποβλήθηκαν σε κολεκτομή στην ομάδα 5 mg/kg infliximab (28/242 ή 11,6% [N.S.]) και την ομάδα 10 mg/kg infliximab (18/242 ή 7,4% [ $p = 0,011$ ]) από ότι στην ομάδα εικονικού φαρμάκου (36/244, 14,8%).

Η μείωση στην επίπτωση της κολεκτομής εξετάστηκε επίσης σε μία άλλη τυχαιοποιημένη, διπλά τυφλή μελέτη σε ασθενείς εισηγμένους σε νοσοκομείο ( $n = 45$ ) με μέτρια έως σοβαρή, ενεργή ελκώδη κολίτιδα που απέτυχαν να ανταποκριθούν σε ενδοφλέβια κορτικοστεροειδή και οι οποίοι ήταν συνεπώς σε υψηλότερο κίνδυνο για κολεκτομή. Σημαντικά λιγότερες κολεκτομές παρατηρήθηκαν εντός 3 μηνών από την υπό μελέτη έγχυση σε ασθενείς που έλαβαν εφάπαξ δόση 5 mg/kg infliximab συγκριτικά με τους ασθενείς που έλαβαν εικονικό φάρμακο (29,2% έναντι 66,7% αντιστοίχως,  $p = 0,017$ ).

Στη μελέτη 6 και τη μελέτη 7, το infliximab βελτίωσε την ποιότητα ζωής, όπως επιβεβαιώθηκε με στατιστικά σημαντική βελτίωση και σε μία μέτρηση ειδική της νόσου, IBDQ, και με βελτίωση στη γενική επισκόπηση σύντομου εντύπου 36 στοιχείων SF-36.

#### Αγκυλοποιητική σπονδυλίτιδα σε ενήλικες

Η αποτελεσματικότητα και η ασφάλεια του infliximab εκτιμήθηκαν σε δύο πολυκεντρικές, διπλά-τυφλές, ελεγχόμενες με εικονικό φάρμακο μελέτες 8 και 9 σε ασθενείς με ενεργή αγκυλοποιητική σπονδυλίτιδα (βαθμολογία Δείκτη Bath Δραστηριότητας Νόσου Αγκυλοποιητικής Σπονδυλίτιδας [Bath Ankylosing Spondylitis Disease Activity Index -BASDAI]  $\geq 4$  και σπονδυλικός πόνος  $\geq 4$  σε μία κλίμακα από 1-10).

Στην πρώτη μελέτη (μελέτη 8), η οποία είχε μία 3μηνη διπλά-τυφλή φάση, 70 ασθενείς έλαβαν είτε 5 mg/kg infliximab ή εικονικό φάρμακο τις εβδομάδες 0, 2, 6 (35 ασθενείς σε κάθε ομάδα). Την εβδομάδα 12, οι ασθενείς που λάμβαναν εικονικό φάρμακο μεταπήδησαν στη λήψη infliximab 5 mg/kg κάθε 6 εβδομάδες μέχρι την εβδομάδα 54. Μετά τον πρώτο χρόνο της μελέτης, 53 ασθενείς συνέχισαν σε μία ανοικτή επέκταση μέχρι την εβδομάδα 102.

Στη δεύτερη κλινική μελέτη (μελέτη 9), 279 ασθενείς τυχαιοποιήθηκαν να λάβουν είτε εικονικό φάρμακο (Ομάδα 1,  $n = 78$ ) ή 5 mg/kg infliximab (Ομάδα 2,  $n = 201$ ) τις εβδομάδες 0, 2 και 6 και

κάθε 6 εβδομάδες μέχρι την εβδομάδα 24. Από εκεί και μετά, όλα τα άτομα συνέχισαν με infliximab κάθε 6 εβδομάδες μέχρι την εβδομάδα 96. Η ομάδα 1 έλαβε 5 mg/kg infliximab. Στην ομάδα 2, ξεκινώντας με την έγχυση της εβδομάδας 36, οι ασθενείς που είχαν BASDAI  $\geq 3$  σε 2 συνεχόμενες επισκέψεις, έλαβαν 7,5 mg/kg infliximab κάθε 6 εβδομάδες από εκεί και μετά μέχρι και την εβδομάδα 96.

Στη δεύτερη κλινική μελέτη (μελέτη 9), βελτίωση στα σημεία και τα συμπτώματα παρατηρήθηκε τόσο νωρίς όσο από την εβδομάδα 2. Την εβδομάδα 24, ο αριθμός των ανταποκριθέντων κατά ASAS 20 ήταν 15/78 (19%) στην ομάδα εικονικού φαρμάκου και 123/201 (61%) στην ομάδα 5 mg/kg infliximab ( $p < 0,001$ ). Υπήρξαν 95 άτομα από την ομάδα 2 που συνέχισαν με 5 mg/kg κάθε 6 εβδομάδες. Στις 102 εβδομάδες υπήρχαν ακόμα 80 άτομα υπό θεραπεία με infliximab και ανάμεσα σε αυτά, 71 (89%) ήταν ανταποκριθέντες κατά ASAS 20.

Στην πρώτη μελέτη (μελέτη 8), βελτίωση στα σημεία και τα συμπτώματα παρατηρήθηκε επίσης τόσο νωρίς όσο από την εβδομάδα 2. Την εβδομάδα 12, ο αριθμός των ανταποκριθέντων κατά BASDAI 50 ήταν 3/35 (9%) στην ομάδα εικονικού φαρμάκου και 20/35 (57%) στην ομάδα 5 mg/kg ( $p < 0,01$ ). Υπήρξαν 53 άτομα που συνέχισαν με 5 mg/kg κάθε 6 εβδομάδες. Στις 102 εβδομάδες υπήρχαν ακόμα 49 άτομα υπό θεραπεία με infliximab και ανάμεσα σε αυτά, 30 (61%) ήταν ανταποκριθέντες κατά BASDAI 50.

Και στις δύο μελέτες, η σωματική λειτουργία και η ποιότητα ζωής όπως μετρήθηκαν με τον BASFI και η βαθμολογία σωματικών στοιχείων του SF-36 βελτιώθηκαν επίσης σημαντικά.

#### Ψωριασική αρθρίτιδα σε ενήλικες

Η αποτελεσματικότητα και η ασφάλεια εκτιμήθηκαν σε δύο πολυκεντρικές, διπλά-τυφλές, ελεγχόμενες με εικονικό φάρμακο μελέτες σε ασθενείς με ενεργή ψωριασική αρθρίτιδα (μελέτες 10 και 11).

Στην πρώτη κλινική μελέτη (μελέτη 10), η αποτελεσματικότητα και η ασφάλεια του infliximab μελετήθηκαν σε 104 ασθενείς με ενεργή πολυαρθρική ψωριασική αρθρίτιδα. Κατά τη διάρκεια της διπλής-τυφλής φάσης των 16 εβδομάδων, οι ασθενείς λάμβαναν είτε 5 mg/kg infliximab ή εικονικό φάρμακο κατά τις εβδομάδες 0, 2, 6 και 14 (52 ασθενείς σε κάθε ομάδα). Αρχίζοντας από την 16η εβδομάδα, οι ασθενείς που λάμβαναν εικονικό φάρμακο μεταπήδησαν στη λήψη infliximab και κατόπιν λάμβαναν όλοι οι ασθενείς 5 mg/kg infliximab κάθε 8 εβδομάδες μέχρι την εβδομάδα 46. Μετά τον πρώτο χρόνο της μελέτης, 78 ασθενείς συνέχισαν σε μία ανοικτή επέκταση μέχρι την εβδομάδα 98.

Στη δεύτερη κλινική μελέτη (μελέτη 11), η αποτελεσματικότητα και η ασφάλεια του infliximab μελετήθηκαν σε 200 ασθενείς με ενεργή ψωριασική αρθρίτιδα ( $\geq 5$  διογκωμένες αρθρώσεις και  $\geq 5$  ευαίσθητες αρθρώσεις). Σαράντα έξι τοις εκατό των ασθενών συνέχισαν με σταθερές δόσεις μεθοτρεξάτης ( $\leq 25$  mg/εβδομάδα). Κατά τη διάρκεια της διπλής-τυφλής φάσης των 24 εβδομάδων, οι ασθενείς έλαβαν είτε 5 mg/kg infliximab ή εικονικό φάρμακο τις εβδομάδες 0, 2, 6, 14 και 22 (100 ασθενείς σε κάθε ομάδα). Την εβδομάδα 16, 47 ασθενείς υπό εικονικό φάρμακο με  $< 10\%$  βελτίωση από την αρχική κατάσταση και στον αριθμό των διογκωμένων και των ευαίσθητων αρθρώσεων μεταφέρθηκαν σε έφοδο με infliximab (πρώιμη διαφυγή). Την εβδομάδα 24, όλοι οι ασθενείς που έλαβαν θεραπεία με εικονικό φάρμακο μετέβησαν σε έφοδο με infliximab. Η δοσολογία συνεχίστηκε για όλους τους ασθενείς μέχρι και την εβδομάδα 46.

Τα βασικότερα αποτελέσματα αποτελεσματικότητας για τη μελέτη 10 και τη μελέτη 11 σε ασθενείς με ενεργή ψωριασική αρθρίτιδα φαίνονται παρακάτω στον Πίνακα 9:

### Πίνακας 9

#### Επιδράσεις στην ACR και PASI σε ασθενείς με ενεργή ψωριασική αρθρίτιδα στη μελέτη 10 και στη μελέτη 11

	Μελέτη 10			Μελέτη 11*		
	Εικονικό φάρμακο (εβδομάδα 16)	Infliximab (εβδομάδα 16)	Infliximab (εβδομάδα 98)	Εικονικό φάρμακο (εβδομάδα 24)	Infliximab (εβδομάδα 24)	Infliximab (εβδομάδα 54)
Ασθενείς τυχαιοποιημένοι	52	52	Δ/Ε <sup>α</sup>	100	100	100
ACR ανταπόκριση (% των ασθενών)						
N	52	52	78	100	100	100
ACR 20 ανταπόκριση*	5 (10%)	34 (65%)	48 (62%)	16 (16%)	54 (54%)	53 (53%)
ACR 50 ανταπόκριση*	0 (0%)	24 (46%)	35 (45%)	4 (4%)	41(41%)	33 (33%)
ACR 70 ανταπόκριση*	0 (0%)	15 (29%)	27 (35%)	2 (2%)	27 (27%)	20 (20%)
PASI ανταπόκριση (% των ασθενών) <sup>β</sup>						
N				87	83	82
PASI 75 ανταπόκριση**				1 (1%)	50 (60%)	40 (48,8%)

\* IPT-ανάλυση όπου τα άτομα με ελλιπή δεδομένα συμπεριελήφθησαν ως μη ανταποκριθέντα.

<sup>α</sup> Τα δεδομένα της εβδομάδας 98 για την μελέτη 10 περιλαμβάνουν συνδυασμό ασθενών με μετάβαση από το εικονικό φάρμακο και ασθενείς υπό infliximab οι οποίοι πήραν μέρος στην ανοικτή επέκταση.

<sup>β</sup> Βασικό κριτήριο σε ασθενείς με PASI  $\geq 2,5$  στην έναρξη θεραπείας για την μελέτη 10, και σε ασθενείς με  $\geq 3\%$  BSA εμπλοκής ψωριασικού δέρματος στην έναρξη θεραπείας στην μελέτη 11.

\*\* Η PASI 75 ανταπόκριση για την μελέτη 10 δεν συμπεριελήφθη λόγω μικρού N,  $p < 0,001$  για το infliximab έναντι του εικονικού φαρμάκου την εβδομάδα 24 για την μελέτη 11.

Στη μελέτη 10 και στη μελέτη 11 σε ασθενείς με ενεργή ψωριασική αρθρίτιδα, οι κλινικές ανταποκρίσεις παρατηρήθηκαν τόσο νωρίς όσο από την εβδομάδα 2 και διατηρήθηκαν μέχρι και την εβδομάδα 98 και την εβδομάδα 54 αντιστοίχως. Η αποτελεσματικότητα αποδείχθηκε με ή χωρίς ταυτόχρονη χρήση μεθοτρεξάτης. Μειώσεις σε παραμέτρους περιφερειακής δραστηριότητας χαρακτηριστικής της ψωριασικής αρθρίτιδας (όπως αριθμός πρησμένων αρθρώσεων, αριθμός επώδυνων/ευαίσθητων αρθρώσεων, δακτυλίτιδα και παρουσία ενθεσοπάθειας) παρατηρήθηκαν στους ασθενείς που λάμβαναν infliximab.

Οι ακτινογραφικές αλλαγές αξιολογήθηκαν στη μελέτη 11. Οι ακτινογραφίες των άνω και κάτω άκρων συλλέχθηκαν στη βασική κατάσταση, τις εβδομάδες 24 και 54 σε όλους τους ασθενείς. Η θεραπεία με infliximab μείωσε την ταχύτητα προόδου της βλάβης των περιφερικών αρθρώσεων, συγκριτικά με τη θεραπεία με εικονικό φάρμακο στο κύριο καταληκτικό σημείο της εβδομάδας 24, όπως μετρήθηκε από την αλλαγή από τη βασική κατάσταση στη βαθμολογία ολικού τροποποιημένου vdH-S (η βαθμολογία μέσου όρου  $\pm$  ΤΑ ήταν  $0,82 \pm 2,62$  στην ομάδα εικονικού φαρμάκου συγκριτικά με  $-0,70 \pm 2,53$  στην ομάδα infliximab,  $p < 0,001$ ). Στην ομάδα infliximab, ο μέσος όρος αλλαγής στη βαθμολογία ολικού τροποποιημένου vdH-S παρέμεινε κάτω από 0 τη χρονική στιγμή της εβδομάδας 54.

Οι ασθενείς που έλαβαν θεραπεία με infliximab παρουσίασαν σημαντική βελτίωση της φυσικής λειτουργίας, όπως εκτιμήθηκε με το HAQ. Σημαντικές βελτιώσεις στην ποιότητα ζωής τη σχετιζόμενη με την υγεία επίσης παρουσιάστηκαν όπως μετρήθηκαν από τις περιληπτικές βαθμολογίες των σωματικών και πνευματικών στοιχείων του SF-36 στη μελέτη 11.

#### Ψωρίαση σε ενήλικες

Η αποτελεσματικότητα του infliximab εκτιμήθηκε σε δύο πολυκεντρικές, τυχαιοποιημένες, διπλά τυφλές μελέτες 12 και 13. Οι ασθενείς και στις δύο μελέτες είχαν ψωρίαση κατά πλάκας (Περιοχή

Επιφάνειας Σώματος [BSA  $\geq$  10%] και Περιοχή Ψωρίασης και Δείκτης Σοβαρότητας [PASI βαθμολογία  $\geq$  12). Το κύριο καταληκτικό σημείο και στις δύο μελέτες ήταν το ποσοστό των ασθενών οι οποίοι πέτυχαν  $\geq$  75% βελτίωση στο PASI από την αρχική κατάσταση την εβδομάδα 10.

Η μελέτη 12 αξιολόγησε την αποτελεσματικότητα της θεραπείας εφόδου με infliximab σε 249 ασθενείς με ψωρίαση κατά πλάκας που είχαν λάβει προηγουμένως PUVA ή συστηματική θεραπεία. Οι ασθενείς έλαβαν είτε 3 είτε 5 mg/kg infliximab ή εγχύσεις εικονικού φαρμάκου τις εβδομάδες 0, 2 και 6. Ασθενείς με PGA βαθμολογία  $\geq$  3 ήταν κατάλληλοι να λάβουν μία συμπληρωματική έγχυση της ίδιας θεραπείας την εβδομάδα 26.

Στη μελέτη 12 σε ασθενείς με ψωρίαση κατά πλάκας, η αναλογία των ασθενών που πέτυχαν PASI 75 την εβδομάδα 10 ήταν 71,7% στην ομάδα infliximab 3 mg/kg, 87,9% στην ομάδα infliximab 5 mg/kg, και 5,9% στην ομάδα εικονικού φαρμάκου ( $p < 0,001$ ). Μέχρι την εβδομάδα 26, είκοσι εβδομάδες μετά την τελευταία δόση έγχυσης, 30% των ασθενών στην ομάδα 5 mg/kg και 13,8% των ασθενών στην ομάδα 3 mg/kg είχαν PASI 75 ανταπόκριση. Μεταξύ των εβδομάδων 6 και 26, τα συμπτώματα της ψωρίασης επέστρεψαν σταδιακά με έναν διάμεσο χρόνο υποτροπής της νόσου  $> 20$  εβδομάδες. Έξαρση της νόσου δεν παρατηρήθηκε.

Η μελέτη 13 αξιολόγησε την αποτελεσματικότητα της θεραπείας εφόδου και συντήρησης με infliximab σε 378 ασθενείς με ψωρίαση κατά πλάκας. Οι ασθενείς έλαβαν 5 mg/kg εγχύσεις infliximab ή εικονικού φαρμάκου τις εβδομάδες 0, 2 και 6 ακολουθούμενες από θεραπεία συντήρησης κάθε 8 εβδομάδες μέχρι την εβδομάδα 22 στην ομάδα εικονικού φαρμάκου και μέχρι την εβδομάδα 46 στην ομάδα infliximab. Την εβδομάδα 24, η ομάδα εικονικού φαρμάκου πέρασε στη θεραπεία εφόδου με infliximab (5 mg/kg) ακολουθούμενη από θεραπεία συντήρησης με infliximab (5 mg/kg). Η ψωρίαση όνυχα αξιολογήθηκε χρησιμοποιώντας τον Δείκτη Σοβαρότητας Ψωρίασης Όνυχα (NAPSI). Προηγούμενη θεραπεία με PUVA, μεθοτρεξάτη, κυκλοσπορίνη ή ακιτρετίνη είχε ληφθεί από το 71,4% των ασθενών, παρ' όλο που δεν ήταν απαραίτητα ανθεκτικοί στη θεραπεία. Τα βασικότερα αποτελέσματα παρουσιάζονται στον Πίνακα 10. Στα άτομα που έλαβαν θεραπεία με infliximab, ήταν εμφανείς σημαντικές PASI 50 ανταποκρίσεις στην πρώτη επίσκεψη (εβδομάδα 2) και PASI 75 ανταποκρίσεις μέχρι τη δεύτερη επίσκεψη (εβδομάδα 6). Η αποτελεσματικότητα ήταν παρόμοια στην υποομάδα των ασθενών που ήταν εκτεθειμένοι σε προηγούμενες συστηματικές θεραπείες συγκριτικά με τον συνολικό πληθυσμό της μελέτης.

**Πίνακας 10**

**Περίληψη της ανταπόκρισης PASI, της ανταπόκρισης PGA και ποσοστό ασθενών με όλους τους όνυχες καθαρούς τις εβδομάδες 10, 24 και 50. Μελέτη 13**

	Εικονικό φάρμακο → Infliximab 5 mg/kg (την εβδομάδα 24)	Infliximab 5 mg/kg
<b>Εβδομάδα 10</b>		
N	77	301
≥ 90% βελτίωση	1 (1,3%)	172 (57,1%) <sup>α</sup>
≥ 75% βελτίωση	2 (2,6%)	242 (80,4%) <sup>α</sup>
≥ 50% βελτίωση	6 (7,8%)	274 (91,0%)
PGA καθαρής (0) ή ελάχιστης (1)	3 (3,9%)	242 (82,9%) <sup>αβ</sup>
PGA καθαρής (0), ελάχιστης (1), ή ήπιας (2)	14 (18,2%)	275 (94,2%) <sup>αβ</sup>
<b>Εβδομάδα 24</b>		
N	77	276
≥ 90% βελτίωση	1 (1,3%)	161 (58,3%) <sup>α</sup>
≥ 75% βελτίωση	3 (3,9%)	227 (82,2%) <sup>α</sup>
≥ 50% βελτίωση	5 (6,5%)	248 (89,9%)
PGA καθαρής (0) ή ελάχιστης (1)	2 (2,6%)	203 (73,6%) <sup>α</sup>
PGA καθαρής (0), ελάχιστης (1), ή ήπιας (2)	15 (19,5%)	246 (89,1%) <sup>α</sup>
<b>Εβδομάδα 50</b>		
N	68	281
≥ 90% βελτίωση	34 (50,0%)	127 (45,2%)
≥ 75% βελτίωση	52 (76,5%)	170 (60,5%)
≥ 50% βελτίωση	61 (89,7%)	193 (68,7%)
PGA καθαρής (0) ή ελάχιστης (1)	46 (67,6%)	149 (53,0%)
PGA καθαρής (0), ελάχιστης (1), ή ήπιας (2)	59 (86,8%)	189 (67,3%)
<b>Όλοι οι όνυχες καθαροί <sup>γ</sup></b>		
Εβδομάδα 10	1/65 (1,5%)	16/235 (6,8%)
Εβδομάδα 24	3/65 (4,6%)	58/223 (26,0%) <sup>α</sup>
Εβδομάδα 50	27/64 (42,2%)	92/226 (40,7%)

<sup>α</sup> p < 0,001, για κάθε ομάδα θεραπείας με infliximab έναντι ελέγχου.

<sup>β</sup> n = 292.

<sup>γ</sup> Η ανάλυση βασίστηκε σε άτομα με ψωρίαση όνυχα στην έναρξη της θεραπείας (81,8% των ατόμων). Οι μέσες βαθμολογίες του NPSI στην αρχική κατάσταση ήταν 4,6 και 4,3 στην ομάδα infliximab και εικονικού φαρμάκου.

Σημαντικές βελτιώσεις από την έναρξη της θεραπείας αποδείχθηκαν στον DLQI (p < 0,001) και στις βαθμολογίες των φυσικών και διανοητικών στοιχείων του SF 36 (p < 0,001 για κάθε στοιχείο σύγκρισης).

### Παιδιατρικός πληθυσμός

#### *Νόσος του Crohn σε παιδιατρικούς ασθενείς (6 έως 17 ετών)*

Στη μελέτη 14 για παιδιατρική νόσο του Crohn, 112 ασθενείς (6 έως 17 ετών, διάμεση ηλικία 13,0 έτη) με μέτρια έως σοβαρή, ενεργή νόσο του Crohn (διάμεση παιδιατρική CDAI στο 40) και με μία ανεπαρκή ανταπόκριση στις συμβατικές θεραπείες, αποφασίστηκε να λάβουν 5 mg/kg infliximab τις εβδομάδες 0, 2 και 6. Όλοι οι ασθενείς απαιτείτο να βρίσκονται σε σταθερή δόση 6-MP, AZA ή MTX (35% λάμβαναν επίσης κορτικοστεροειδή στην έναρξη της θεραπείας). Οι ασθενείς που αξιολογήθηκαν από τον ερευνητή να βρίσκονται σε κλινική ανταπόκριση την εβδομάδα 10 τυχαιοποιήθηκαν και έλαβαν 5 mg/kg infliximab είτε κάθε 8 εβδομάδες ή κάθε 12 εβδομάδες ως ένα σχήμα συντήρησης της θεραπείας. Εάν η ανταπόκριση χανόταν κατά τη διάρκεια της θεραπείας συντήρησης, επιτρεπόταν μετάβαση σε μία υψηλότερη δόση (10 mg/kg) ή/και μικρότερο διάστημα χορήγησης (κάθε 8 εβδομάδες). Τριάντα δύο (32) αξιολογήσιμοι παιδιατρικοί ασθενείς μετατέθηκαν (9 άτομα στην κάθε 8 εβδομάδες και 23 άτομα στην κάθε 12 εβδομάδες ομάδα

συντήρησης). Είκοσι τέσσερις από αυτούς τους ασθενείς (75,0%) απόκτησαν ξανά την κλινική ανταπόκριση μετά τη μετάθεση.

Η αναλογία των ατόμων σε κλινική ανταπόκριση την εβδομάδα 10 ήταν 88,4% (99/112). Η αναλογία των ατόμων που πέτυχαν κλινική ύφεση την εβδομάδα 10 ήταν 58,9% (66/112).

Την εβδομάδα 30, η αναλογία των ατόμων σε κλινική ύφεση ήταν υψηλότερη στην ομάδα συντήρησης κάθε 8 εβδομάδες (59,6%, 31/52) παρά κάθε 12 εβδομάδες (35,3%, 18/51,  $p = 0,013$ ). Την εβδομάδα 54, οι αριθμοί ήταν 55,8% (29/52) και 23,5% (12/51) στις ομάδες συντήρησης κάθε 8 εβδομάδες και κάθε 12 εβδομάδες, αντιστοίχως ( $p < 0,001$ ). Δεδομένα σχετικά με τα συρίγγια εξήχθησαν από τις βαθμολογίες PCDAI. Από τα 22 άτομα που είχαν συρίγγια στην έναρξη της θεραπείας, το 63,6% (14/22), το 59,1% (13/22) και το 68,2% (15/22) ήταν σε πλήρη ανταπόκριση συριγγίου την εβδομάδα 10, 30 και 54, αντιστοίχως, στις συνδυασμένες ομάδες συντήρησης κάθε 8 εβδομάδες και κάθε 12 εβδομάδες.

Επιπλέον, στατιστικά και κλινικά σημαντικές βελτιώσεις στην ποιότητα ζωής και στο ύψος, καθώς και μία σημαντική μείωση στη χρήση κορτικοστεροειδών, παρατηρήθηκαν έναντι της κατάστασης στην έναρξη της θεραπείας.

#### Παιδιατρική ελκώδης κολίτιδα (6 έως 17 ετών)

Η ασφάλεια και η αποτελεσματικότητα του infliximab αξιολογήθηκαν σε μία πολυκεντρική, τυχαιοποιημένη, ανοικτή κλινική μελέτη παράλληλης ομάδας 15 σε 60 παιδιατρικούς ασθενείς ηλικίας 6 έως 17 ετών (διάμεση ηλικία 14,5 έτη) με μέτρια έως σοβαρή, ενεργή ελκώδη κολίτιδα (βαθμολογία Mayo 6 έως 12, υποβαθμολογία ενδοσκόπησης  $\geq 2$ ) με ανεπαρκή ανταπόκριση στις συμβατικές θεραπείες. Στην αρχική κατάσταση, 53% των ασθενών λάμβαναν θεραπεία με ανοσορρυθμιστικά (6-MP, AZA ή/και MTX) και 62% των ασθενών λάμβαναν κορτικοστεροειδή. Η διακοπή των ανοσορρυθμιστικών και η μείωση των κορτικοστεροειδών επιτράπησαν μετά την εβδομάδα 0.

Όλοι οι ασθενείς έλαβαν ένα σχήμα εφόδου με 5 mg/kg infliximab τις εβδομάδες 0, 2 και 6. Οι ασθενείς που δεν ανταποκρίθηκαν στο infliximab την εβδομάδα 8 ( $n = 15$ ) δεν έλαβαν επιπλέον φαρμακευτικό προϊόν και επέστρεψαν για παρακολούθηση της ασφάλειας. Την εβδομάδα 8, 45 ασθενείς τυχαιοποιήθηκαν και έλαβαν 5 mg/kg infliximab είτε κάθε 8 εβδομάδες είτε κάθε 12 εβδομάδες ως σχήμα θεραπείας συντήρησης.

Το ποσοστό των ασθενών με κλινική ανταπόκριση την εβδομάδα 8 ήταν 73,3% (44/60). Η κλινική ανταπόκριση την εβδομάδα 8 ήταν παρόμοια μεταξύ εκείνων με ή χωρίς ταυτόχρονη χρήση ανοσορρυθμιστικών στην αρχική κατάσταση. Η κλινική ύφεση την εβδομάδα 8 ήταν 33,3% (17/51), όπως μετρήθηκε από τη βαθμολογία Δείκτη Ενεργότητας Παιδιατρικής Ελκώδους Κολίτιδας (Paediatric Ulcerative Colitis Activity Index - PUCAI).

Την εβδομάδα 54, το ποσοστό των ασθενών σε κλινική ύφεση, όπως μετρήθηκε από τη βαθμολογία PUCAI, ήταν 38% (8/21) στην ομάδα συντήρησης κάθε 8 εβδομάδες και 18% (4/22) στην ομάδα θεραπείας συντήρησης κάθε 12 εβδομάδες. Για τους ασθενείς που λάμβαναν κορτικοστεροειδή στην αρχική κατάσταση, το ποσοστό των ασθενών σε ύφεση και οι οποίοι δεν λάμβαναν κορτικοστεροειδή την εβδομάδα 54, ήταν 38,5% (5/13) στην ομάδα θεραπείας συντήρησης κάθε 8 εβδομάδες και 0% (0/13) στην ομάδα θεραπείας συντήρησης κάθε 12 εβδομάδες.

Σε αυτήν τη μελέτη, υπήρχαν περισσότεροι ασθενείς στην ηλικιακή ομάδα 12 έως 17 ετών από ότι στην ηλικιακή ομάδα 6 έως 11 ετών (45/60 έναντι 15/60). Παρ' όλο που ο αριθμός των ασθενών σε κάθε υποομάδα είναι πολύ μικρός για την εξαγωγή οριστικών συμπερασμάτων σχετικά με την επίδραση της ηλικίας, υπήρχε υψηλότερος αριθμός ασθενών στους οποίους αυξήθηκε η δόση ή διακόπηκε η θεραπεία λόγω ανεπαρκούς αποτελεσματικότητας.

#### *Άλλες παιδιατρικές ενδείξεις*

Ο Ευρωπαϊκός Οργανισμός Φαρμάκων έχει δώσει απαλλαγή από την υποχρέωση υποβολής των αποτελεσμάτων των μελετών με το φαρμακευτικό προϊόν αναφοράς που περιέχει infliximab σε όλες

τις υποκατηγορίες του παιδιατρικού πληθυσμού στη ρευματοειδή αρθρίτιδα, στη νεανική ιδιοπαθή αρθρίτιδα, στην ψωριασική αρθρίτιδα, στην αγκυλοποιητική σπονδυλίτιδα, στην ψωρίαση και στη νόσο του Crohn (βλ. παράγραφο 4.2 για πληροφορίες σχετικά με την παιδιατρική χρήση).

## 5.2 Φαρμακοκινητικές ιδιότητες

Μεμονωμένες ενδοφλέβιες εγχύσεις 1, 3, 5, 10 ή 20 mg/kg infliximab έδωσαν γραμμικές, δοσοεξαρτώμενες αυξήσεις της μέγιστης συγκέντρωσης στον ορό ( $C_{max}$ ) και της επιφάνειας κάτω από την καμπύλη συγκέντρωσης-χρόνου (AUC). Ο όγκος κατανομής στη σταθερή κατάσταση (μέσος  $V_d$  3,0 έως 4,1 λίτρα) και η κάθαρση ήταν ανεξάρτητα από τη χορηγηθείσα δόση και έδειξαν ότι το infliximab κατανέμεται κυρίως μέσα στον αγγειακό χώρο. Δεν παρατηρήθηκε εξάρτηση των φαρμακοκινητικών στοιχείων από τον χρόνο. Οι οδοί αποβολής του infliximab δεν έχουν προσδιοριστεί. Το infliximab που δεν είχε υποστεί αλλαγή δεν ανιχνεύθηκε στα ούρα. Δεν παρατηρήθηκαν μεγάλες διαφορές κάθαρσης ή όγκου κατανομής σε ασθενείς με ρευματοειδή αρθρίτιδα. Η φαρμακοκινητική του infliximab σε ηλικιωμένους ασθενείς δεν έχει μελετηθεί. Δεν έχουν διεξαχθεί μελέτες σε ασθενείς με ηπατική ή νεφρική νόσο.

Σε εφάπαξ δόσεις 3, 5 ή 10 mg/kg οι διάμεσες τιμές για το  $C_{max}$  ήταν 77, 118 και 277 μικρογραμμάρια/ml αντίστοιχα. Η διάμεση τελική ημιπερίοδος ζωής σε αυτές τις δόσεις κυμαινόταν μεταξύ 8 και 9,5 ημερών. Στους περισσότερους ασθενείς, το infliximab μπορούσε να ανιχνευθεί στον ορό για τουλάχιστον 8 εβδομάδες μετά τη συνιστώμενη μεμονωμένη δόση των 5 mg/kg για τη νόσο του Crohn και τη δόση συντήρησης των 3 mg/kg κάθε 8 εβδομάδες για τη ρευματοειδή αρθρίτιδα.

Η επαναλαμβανόμενη χορήγηση του infliximab (5 mg/kg στις 0,2 και 6 εβδομάδες στη νόσο του Crohn με συρίγγια, 3 ή 10 mg/kg κάθε 4 ή 8 εβδομάδες στη ρευματοειδή αρθρίτιδα) είχε ως αποτέλεσμα μία ήπια συσσώρευση του infliximab στον ορό μετά τη δεύτερη δόση. Δεν παρατηρήθηκε περαιτέρω κλινικά σχετική συσσώρευση. Στους περισσότερους ασθενείς με νόσο του Crohn με συρίγγια, το infliximab ανιχνεύθηκε στον ορό για 12 εβδομάδες (εύρος 4-28 εβδομάδες) μετά τη χορήγηση της αγωγής.

### *Παιδιατρικός πληθυσμός*

Η πληθυσμιακή φαρμακοκινητική ανάλυση με βάση τα δεδομένα που ελήφθησαν από ασθενείς με ελκώδη κολίτιδα (N = 60), νόσο του Crohn (N = 112), νεανική ρευματοειδή αρθρίτιδα (N = 117) και νόσο του Kawasaki (N = 16) με συνολικό ηλικιακό εύρος από 2 μήνες έως 17 έτη, κατέδειξε ότι η έκθεση στο infliximab ήταν εξαρτώμενη από το σωματικό βάρος με μη-γραμμικό τρόπο. Έπειτα από χορήγηση 5 mg/kg infliximab κάθε 8 εβδομάδες, η προβλεπόμενη διάμεση έκθεση στο infliximab στη σταθερή κατάσταση (περιοχή κάτω από την καμπύλη συγκέντρωσης-χρόνου στη σταθερή κατάσταση,  $AUC_{ss}$ ) σε παιδιατρικούς ασθενείς ηλικίας 6 ετών έως 17 ετών ήταν περίπου 20% χαμηλότερη από την προβλεπόμενη διάμεση έκθεση στο φάρμακο στη σταθερή κατάσταση στους ενήλικες. Η διάμεση  $AUC_{ss}$  σε παιδιατρικούς ασθενείς ηλικίας 2 ετών έως κάτω των 6 ετών προβλέφθηκε ότι θα είναι περίπου 40% χαμηλότερη από εκείνη στους ενήλικες, παρ' όλο που ο αριθμός των ασθενών που υποστηρίζουν αυτήν την πρόβλεψη είναι περιορισμένος.

## 5.3 Προκλινικά δεδομένα για την ασφάλεια

Το infliximab δεν εμφανίζει διασταυρούμενη αντίδραση με τον TNFα σε είδη διαφορετικά από τον άνθρωπο και τον χιμπατζή. Ως εκ τούτου, συμβατικά προκλινικά δεδομένα ασφαλείας με infliximab είναι περιορισμένα. Σε τοξικολογική μελέτη ανάπτυξης που διεξήχθη σε ποντικούς με τη χρήση ενός αναλόγου αντισώματος που επιλεκτικά αναστέλλει τη λειτουργική δραστηριότητα του TNFα του ποντικού, δεν υπήρξε ένδειξη μητρικής τοξικότητας, εμβρυοτοξικότητας ή τερατογένεσης. Σε μία μελέτη γονιμότητας και γενικά αναπαραγωγικής λειτουργίας, ο αριθμός των εγκύων ποντικών μειώθηκε ακολουθώντας χορήγηση του ίδιου αναλόγου αντισώματος. Σε μια 6-μηνη μελέτη τοξικότητας με επαναλαμβανόμενες δόσεις σε ποντίκια, χρησιμοποιώντας το ίδιο ανάλογο αντίσωμα κατά του TNFα του ποντικού, παρατηρήθηκαν κρυσταλλικές εναποθέσεις στο περιφάκιο του φακού σε κάποια από τα αρσενικά ποντίκια που έλαβαν θεραπεία. Δεν έχουν διεξαχθεί ειδικές οφθαλμολογικές εξετάσεις σε ασθενείς για να ερευνηθεί η σημασία αυτών των ευρημάτων στους



ανθρώπους.

Δεν έχουν διεξαχθεί μακροχρόνιες μελέτες για να εκτιμήσουν το καρκινογόνο δυναμικό του infliximab. Μελέτες σε ποντικούς με έλλειψη TNFα δεν έδειξαν αύξηση στους όγκους όταν έγιναν δοκιμασίες πρόκλησης με γνωστές ουσίες που προκαλούν έναρξη ή/και προαγωγή όγκων.

## **6. ΦΑΡΜΑΚΕΥΤΙΚΕΣ ΠΛΗΡΟΦΟΡΙΕΣ**

### **6.1 Κατάλογος εκδόχων**

Εξαϋδρικό ηλεκτρικό δινάτριο  
Ηλεκτρικό οξύ  
Σακχαρόζη  
Πολυσορβικό 80

### **6.2 Ασυμβατότητες**

Ελλείπει μελετών σχετικά με τη συμβατότητα, το παρόν φαρμακευτικό προϊόν δεν πρέπει να αναμειγνύεται με άλλα φαρμακευτικά προϊόντα.

### **6.3 Διάρκεια ζωής**

Πριν την ανασύσταση:

4 χρόνια στους 2°C - 8°C.

Το Zessly μπορεί να φυλάσσεται σε θερμοκρασίες έως 30°C κατά μέγιστο, για μία μόνο χρονική περίοδο έως 6 μήνες, χωρίς όμως να υπερβαίνεται η αρχική ημερομηνία λήξης. Η νέα ημερομηνία λήξης πρέπει να αναγραφεί πάνω στο κουτί. Μετά την απομάκρυνση από το ψυγείο, το Zessly δεν πρέπει να επιστραφεί για φύλαξη στο ψυγείο.

Μετά την ανασύσταση:

Η χημική και φυσική σταθερότητα στη χρήση του ανασυσταθέντος διαλύματος διατηρείται επί 24 ώρες στους 2°C – 30°C. Από μικροβιολογικής άποψης, το προϊόν θα πρέπει να χρησιμοποιείται το συντομότερο δυνατόν αλλά εντός 3 ωρών από την ανασύσταση και αραίωση. Εάν δεν χρησιμοποιηθεί αμέσως, οι εν χρήσει χρόνοι φύλαξης και οι συνθήκες πριν τη χρήση αποτελούν ευθύνη του χρήστη και δεν θα πρέπει να υπερβαίνουν τις 24 ώρες στους 2°C – 8°C.

### **6.4 Ιδιαίτερες προφυλάξεις κατά τη φύλαξη του προϊόντος**

Φυλάσσετε σε ψυγείο (2°C - 8°C).

Για τις συνθήκες διατήρησης σε θερμοκρασία έως 30°C πριν την ανασύσταση του φαρμακευτικού προϊόντος, βλ. παράγραφο 6.3.

Για τις συνθήκες διατήρησης μετά την ανασύσταση του φαρμακευτικού προϊόντος, βλ. παράγραφο 6.3.

### **6.5 Φύση και συστατικά του περιέκτη**

Γυάλινο φιαλίδιο Τύπου 1 με ελαστικό πώμα και κυάθιο αλουμινίου που προστατεύεται από ένα πλαστικό κάλυμμα.

Το Zessly διατίθεται σε συσκευασίες που περιέχουν 1, 2, 3, 4 ή 5 φιαλίδια.

Μπορεί να μην κυκλοφορούν όλες οι συσκευασίες.

## 6.6 Ιδιαίτερες προφυλάξεις απόρριψης και άλλος χειρισμός

1. Υπολογίστε την απαιτούμενη δόση και τον αριθμό φιαλιδίων Zessly που χρειάζονται. Κάθε φιαλίδιο Zessly περιέχει 100 mg infliximab. Υπολογίστε τον συνολικό όγκο ανασυσταθέντος διαλύματος Zessly που απαιτείται.
2. Κάτω από άσηπτες συνθήκες, πραγματοποιήστε την ανασύσταση κάθε φιαλιδίου Zessly με 10 ml ενέσιμου ύδατος, χρησιμοποιώντας σύριγγα με βελόνα 21 gauge (0,8 mm) ή μικρότερη. Βγάλτε το πόμα από το φιαλίδιο και σκουπίστε το επάνω μέρος με βαμβάκι με οινόπνευμα 70%. Βάλτε τη βελόνα της σύριγγας στο φιαλίδιο μέσω του κέντρου του πώματος από καουτσούκ και κατευθύνετε το ενέσιμο ύδωρ προς το γυάλινο τοίχωμα του φιαλιδίου. Ανακατέψτε ελαφρά το διάλυμα περιστρέφοντας το φιαλίδιο μέχρις ότου η λυοφιλοποιημένη σκόνη να διαλυθεί εντελώς. Αποφύγετε την παρατεταμένη ή ισχυρή ανάδευση. ΜΗΝ ΑΝΑΚΙΝΕΙΤΕ. Ο σχηματισμός αφρού στο διάλυμα κατά την ανασύσταση δεν είναι ασυνήθιστος. Αφήστε το ανασυσταθέν διάλυμα να ηρεμήσει επί 5 λεπτά. Εξετάστε ότι το διάλυμα είναι άχρωμο έως ανοιχτό φαιό και οπαλίζον. Το διάλυμα μπορεί να αναπτύξει μερικά λεπτά διανυγή σωματίδια, καθώς το infliximab είναι πρωτεΐνη. Μην το χρησιμοποιείτε αν υπάρχουν αδιαφανή σωματίδια, αποχρωματισμός ή άλλα ξένα σωματίδια.
3. Αραιώστε τον συνολικό όγκο της ανασυσταθείσας δόσης διαλύματος Zessly στα 250 ml με διάλυμα χλωριούχου νατρίου 9 mg/ml (0,9%) για έγχυση. Μην αραιώσετε το ανασυσταθέν διάλυμα Zessly με οποιοδήποτε άλλο αραιωτικό μέσο. Η αραιώση μπορεί να επιτευχθεί αφαιρώντας έναν όγκο διαλύματος χλωριούχου νατρίου 9 mg/ml (0,9%) για έγχυση από το γυάλινο φιαλίδιο ή τους σάκους έγχυσης 250 ml, ίσο προς τον όγκο του ανασυσταθέντος Zessly. Προσθέστε αργά τον συνολικό όγκο του ανασυσταθέντος διαλύματος Zessly στο φιαλίδιο έγχυσης 250 ml ή τον σάκο. Ανακατέψτε ελαφρά.
4. Χορηγήστε το διάλυμα για ενδοφλέβια έγχυση σε διάστημα όχι μικρότερο από τον χρόνο έγχυσης που συνιστάται (βλ. παράγραφο 4.2). Χρησιμοποιήστε μόνο σετ έγχυσης με εν σειρά αποστειρωμένο μη πυρετογόνο φίλτρο χαμηλής δέσμευσης των πρωτεϊνών (μέγεθος πόρων 1,2 μm ή μικρότερο). Επειδή δεν υπάρχει συντηρητικό, συνιστάται η χορήγηση του διαλύματος για ενδοφλέβια έγχυση να αρχίζει το συντομότερο δυνατό και μέσα σε 3 ώρες από την ανασύσταση και την αραιώση. Όταν η ανασύσταση και η αραιώση πραγματοποιούνται κάτω από άσηπτες συνθήκες, το διάλυμα για έγχυση Zessly μπορεί να χρησιμοποιηθεί μέσα σε 24 ώρες εάν φυλαχτεί στους 2°C – 8°C. Μη φυλάσσετε οποιαδήποτε ποσότητα του διαλύματος για έγχυση που δεν χρησιμοποιήθηκε για επαναχρησιμοποίηση.
5. Δεν έχουν γίνει φυσικές βιοχημικές μελέτες συμβατότητας για την αξιολόγηση της ταυτόχρονης χορήγησης του Zessly με άλλους παράγοντες. Μην εγχύετε το Zessly ταυτόχρονα στον ίδιο ενδοφλέβιο σωλήνα με άλλους παράγοντες.
6. Εξετάστε οπτικά το Zessly για σωματίδια ή αποχρωματισμό πριν από τη χορήγηση. Μην το χρησιμοποιείτε εάν υπάρχουν φανερά αδιαφανή σωματίδια, αποχρωματισμός ή ξένα σωματίδια.
7. Κάθε αχρησιμοποίητο φαρμακευτικό προϊόν ή υπόλειμμα πρέπει να απορρίπτεται σύμφωνα με τις κατά τόπους ισχύουσες σχετικές διατάξεις.

## 7. ΚΑΤΟΧΟΣ ΤΗΣ ΑΔΕΙΑΣ ΚΥΚΛΟΦΟΡΙΑΣ

Sandoz GmbH  
Biochemiestr. 10  
6250 Kundl  
Αυστρία

**8. ΑΡΙΘΜΟΣ(ΟΙ) ΑΔΕΙΑΣ ΚΥΚΛΟΦΟΡΙΑΣ**

EU/1/18/1280/001

EU/1/18/1280/002

EU/1/18/1280/003

EU/1/18/1280/004

EU/1/18/1280/005

**9. ΗΜΕΡΟΜΗΝΙΑ ΠΡΩΤΗΣ ΕΓΚΡΙΣΗΣ/ΑΝΑΝΕΩΣΗΣ ΤΗΣ ΑΔΕΙΑΣ**

Ημερομηνία πρώτης έγκρισης: 18 Μαΐου 2018.

**10. ΗΜΕΡΟΜΗΝΙΑ ΑΝΑΘΕΩΡΗΣΗΣ ΤΟΥ ΚΕΙΜΕΝΟΥ**

Λεπτομερείς πληροφορίες για το παρόν φαρμακευτικό προϊόν είναι διαθέσιμες στον δικτυακό τόπο του Ευρωπαϊκού Οργανισμού Φαρμάκων <http://www.ema.europa.eu>

## **ΠΑΡΑΡΤΗΜΑ ΙΙ**

- Α. ΠΑΡΑΣΚΕΥΑΣΤΗΣ(ΕΣ) ΤΗΣ(ΤΩΝ) ΒΙΟΛΟΓΙΚΩΣ ΔΡΑΣΤΙΚΗΣ(ΩΝ) ΟΥΣΙΑΣ(ΩΝ) ΚΑΙ ΠΑΡΑΣΚΕΥΑΣΤΗΣ(ΕΣ) ΥΠΕΥΘΥΝΟΣ(ΟΙ) ΓΙΑ ΤΗΝ ΑΠΟΔΕΣΜΕΥΣΗ ΤΩΝ ΠΑΡΤΙΔΩΝ**
- Β. ΟΡΟΙ Ή ΠΕΡΙΟΡΙΣΜΟΙ ΣΧΕΤΙΚΑ ΜΕ ΤΗ ΔΙΑΘΕΣΗ ΚΑΙ ΤΗ ΧΡΗΣΗ**
- Γ. ΑΛΛΟΙ ΟΡΟΙ ΚΑΙ ΑΠΑΙΤΗΣΕΙΣ ΤΗΣ ΑΔΕΙΑΣ ΚΥΚΛΟΦΟΡΙΑΣ**
- Δ. ΟΡΟΙ Ή ΠΕΡΙΟΡΙΣΜΟΙ ΣΧΕΤΙΚΑ ΜΕ ΤΗΝ ΑΣΦΑΛΗ ΚΑΙ ΑΠΟΤΕΛΕΣΜΑΤΙΚΗ ΧΡΗΣΗ ΤΟΥ ΦΑΡΜΑΚΕΥΤΙΚΟΥ ΠΡΟΪΟΝΤΟΣ**

**A. ΠΑΡΑΣΚΕΥΑΣΤΗΣ(ΕΣ) ΤΗΣ(ΤΩΝ) ΒΙΟΛΟΓΙΚΩΣ ΔΡΑΣΤΙΚΗΣ(ΩΝ) ΟΥΣΙΑΣ(ΩΝ)  
ΚΑΙ ΠΑΡΑΣΚΕΥΑΣΤΗΣ(ΕΣ) ΥΠΕΥΘΥΝΟΣ(ΟΙ) ΓΙΑ ΤΗΝ ΑΠΟΔΕΣΜΕΥΣΗ ΤΩΝ  
ΠΑΡΤΙΔΩΝ**

Όνομα και διεύθυνση του(των) παρασκευαστή(ών) της(των) βιολογικώς δραστικής(ών) ουσίας(ών)

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

Όνομα και διεύθυνση του(των) παρασκευαστή(ών) που είναι υπεύθυνος(οι) για την αποδέσμευση των  
παρτίδων

Sandoz GmbH  
Biochemiestr. 10  
6336 Langkampfen  
AΥΣΤΡΙΑ

**B. ΟΡΟΙ Ή ΟΙ ΠΕΡΙΟΡΙΣΜΟΙ ΣΧΕΤΙΚΑ ΜΕ ΤΗ ΔΙΑΘΕΣΗ ΚΑΙ ΤΗ ΧΡΗΣΗ**

Φαρμακευτικό προϊόν για το οποίο απαιτείται περιορισμένη ιατρική συνταγή (βλ. παράρτημα I:  
Περίληψη των Χαρακτηριστικών του Προϊόντος, παράγραφος 4.2).

**Γ. ΑΛΛΟΙ ΟΡΟΙ ΚΑΙ ΑΠΑΙΤΗΣΕΙΣ ΤΗΣ ΑΔΕΙΑΣ ΚΥΚΛΟΦΟΡΙΑΣ**

• **Εκθέσεις Περιοδικής Παρακολούθησης της Ασφάλειας**

Οι απαιτήσεις για την υποβολή εκθέσεων περιοδικής παρακολούθησης της ασφάλειας για το εν λόγω  
φαρμακευτικό προϊόν ορίζονται στον κατάλογο με τις ημερομηνίες αναφοράς της Ένωσης (κατάλογος  
EURD) που παρατίθεται στην παράγραφο 7, του άρθρου 107γ, της οδηγίας 2001/83/EK και κάθε  
επακόλουθης επικαιροποίησης όπως δημοσιεύεται στην ευρωπαϊκή δικτυακή πύλη για τα φάρμακα.

**Δ. ΟΡΟΙ Ή ΠΕΡΙΟΡΙΣΜΟΙ ΣΧΕΤΙΚΑ ΜΕ ΤΗΝ ΑΣΦΑΛΗ ΚΑΙ ΑΠΟΤΕΛΕΣΜΑΤΙΚΗ  
ΧΡΗΣΗ ΤΟΥ ΦΑΡΜΑΚΕΥΤΙΚΟΥ ΠΡΟΪΟΝΤΟΣ**

• **Σχέδιο Διαχείρισης Κινδύνου (ΣΔΚ)**

Ο Κάτοχος Άδειας Κυκλοφορίας θα διεξαγάγει τις απαιτούμενες δραστηριότητες και παρεμβάσεις  
φαρμακοεπαγρύπνησης όπως παρουσιάζονται στο συμφωνηθέν ΣΔΚ που παρουσιάζεται στην  
ενότητα 1.8.2 της άδειας κυκλοφορίας και οποιεσδήποτε επακόλουθες εγκεκριμένες αναθεωρήσεις  
του ΣΔΚ.

Ένα επικαιροποιημένο ΣΔΚ θα πρέπει να κατατεθεί:

- μετά από αίτημα του Ευρωπαϊκού Οργανισμού Φαρμάκων,
- οποτεδήποτε τροποποιείται το σύστημα διαχείρισης κινδύνου, ειδικά ως αποτέλεσμα λήψης  
νέων πληροφοριών που μπορούν να επιφέρουν σημαντική αλλαγή στη σχέση οφέλους-κινδύνου  
ή ως αποτέλεσμα της επίτευξης ενός σημαντικού οροσήμου (φαρμακοεπαγρύπνηση ή  
ελαχιστοποίηση κινδύνου).
- **Επιπρόσθετα μέτρα ελαχιστοποίησης κινδύνου**

Πριν την κυκλοφορία σε κάθε κράτος μέλος, ο ΚΑΚ θα συμφωνήσει το τελικό εκπαιδευτικό υλικό με  
την αρμόδια αρχή στο εν λόγω κράτος μέλος, το οποίο αποτελείται από πληροφορίες που παρέχονται

σε όλους τους επαγγελματίες υγείας οι οποίοι αναμένεται να συνταγογραφήσουν το προϊόν.

Το εκπαιδευτικό υλικό για τους επαγγελματίες υγείας θα πρέπει να περιέχει τα ακόλουθα βασικά στοιχεία:

- Τον κίνδυνο ευκαιριακών λοιμώξεων και φυματίωσης (TB) σε ασθενείς που λαμβάνουν θεραπεία με Zessly.
- Την ανάγκη αξιολόγησης του κινδύνου για TB στους ασθενείς πριν τη θεραπεία με Zessly.
- Τον κίνδυνο οξειών αντιδράσεων υπερευαισθησίας (συμπεριλαμβανομένης της αναφυλακτικής καταπληξίας) και αντιδράσεων όψιμης υπερευαισθησίας.
- Τον κίνδυνο λεμφώματος, μελανώματος, καρκινώματος κυττάρων Merkel και άλλων κακοηθειών.
- Τον κίνδυνο γενικευμένης λοίμωξης από BCG, έπειτα από εμβολιασμό με BCG βρεφών ηλικίας έως 6 μηνών που είχαν εκτεθεί εντός της μήτρας σε infliximab.
- Την κάρτα προειδοποίησης ασθενούς, η οποία δίνεται σε ασθενείς που χρησιμοποιούν Zessly.

Οι συνταγογράφοι του Zessly για την παιδιατρική νόσο του Crohn και την παιδιατρική ελκώδη κολίτιδα θα ενημερωθούν επιπλέον:

- Ότι τα παιδιά μπορεί να βρίσκονται σε αυξημένο κίνδυνο ανάπτυξης λοιμώξεων και ότι οι ανοσοποιήσεις τους πρέπει να είναι επικαιροποιημένες.

**ΠΑΡΑΡΤΗΜΑ ΙΙΙ**  
**ΕΠΙΣΗΜΑΝΣΗ ΚΑΙ ΦΥΛΛΟ ΟΔΗΓΙΩΝ ΧΡΗΣΗΣ**

## **Α. ΕΠΙΣΗΜΑΝΣΗ**



**ΕΝΔΕΙΞΕΙΣ ΠΟΥ ΠΡΕΠΕΙ ΝΑ ΑΝΑΓΡΑΦΟΝΤΑΙ ΣΤΗΝ ΕΞΩΤΕΡΙΚΗ ΣΥΣΚΕΥΑΣΙΑ**

**ΕΞΩΤΕΡΙΚΟ ΚΟΥΤΙ**

**1. ΟΝΟΜΑΣΙΑ ΤΟΥ ΦΑΡΜΑΚΕΥΤΙΚΟΥ ΠΡΟΪΟΝΤΟΣ**

Zessly 100 mg κόνις για πυκνό σκεύασμα για παρασκευή διαλύματος προς έγχυση  
infliximab

**2. ΣΥΝΘΕΣΗ ΣΕ ΔΡΑΣΤΙΚΗ(ΕΣ) ΟΥΣΙΑ(ΕΣ)**

Κάθε φιαλίδιο περιέχει 100 mg infliximab.  
Μετά την ανασύσταση, κάθε ml περιέχει 10 mg infliximab.

**3. ΚΑΤΑΛΟΓΟΣ ΕΚΔΟΧΩΝ**

Έκδοχα: Εξαϋδρικό ηλεκτρικό δινάτριο, ηλεκτρικό οξύ, σακχαρόζη, πολυσορβικό 80.

**4. ΦΑΡΜΑΚΟΤΕΧΝΙΚΗ ΜΟΡΦΗ ΚΑΙ ΠΕΡΙΕΧΟΜΕΝΟ**

Κόνις για πυκνό σκεύασμα για παρασκευή διαλύματος προς έγχυση

1 φιαλίδιο 100 mg  
2 φιαλίδια 100 mg  
3 φιαλίδια 100 mg  
4 φιαλίδια 100 mg  
5 φιαλίδια 100 mg

**5. ΤΡΟΠΟΣ ΚΑΙ ΟΔΟΣ(ΟΙ) ΧΟΡΗΓΗΣΗΣ**

Διαβάστε το φύλλο οδηγιών χρήσης πριν από τη χρήση.  
Ενδοφλέβια χρήση.  
Αραιώστε πριν τη χρήση.

**6. ΕΙΔΙΚΗ ΠΡΟΕΙΔΟΠΟΙΗΣΗ ΣΥΜΦΩΝΑ ΜΕ ΤΗΝ ΟΠΟΙΑ ΤΟ ΦΑΡΜΑΚΕΥΤΙΚΟ ΠΡΟΪΟΝ ΠΡΕΠΕΙ ΝΑ ΦΥΛΑΣΣΕΤΑΙ ΣΕ ΘΕΣΗ ΤΗΝ ΟΠΟΙΑ ΔΕΝ ΒΛΕΠΟΥΝ ΚΑΙ ΔΕΝ ΠΡΟΣΕΓΓΙΖΟΥΝ ΤΑ ΠΑΙΔΙΑ**

Να φυλάσσεται σε θέση, την οποία δεν βλέπουν και δεν προσεγγίζουν τα παιδιά.

**7. ΑΛΛΗ(ΕΣ) ΕΙΔΙΚΗ(ΕΣ) ΠΡΟΕΙΔΟΠΟΙΗΣΗ(ΕΙΣ), ΕΑΝ ΕΙΝΑΙ ΑΠΑΡΑΙΤΗΤΗ(ΕΣ)**

**8. ΗΜΕΡΟΜΗΝΙΑ ΛΗΞΗΣ**

EXP  
EXP, εάν δεν φυλάσσεται σε ψυγείο \_\_\_\_\_

**9. ΕΙΔΙΚΕΣ ΣΥΝΘΗΚΕΣ ΦΥΛΑΞΗΣ**

Φυλάσσετε σε ψυγείο.

Μπορεί να φυλάσσεται σε θερμοκρασία έως 30°C για μία μόνο χρονική περίοδο έως 6 μήνες, αλλά χωρίς να υπερβαίνεται η αρχική ημερομηνία λήξης.

**10. ΙΔΙΑΙΤΕΡΕΣ ΠΡΟΦΥΛΑΞΕΙΣ ΓΙΑ ΤΗΝ ΑΠΟΡΡΙΨΗ ΤΩΝ ΜΗ ΧΡΗΣΙΜΟΠΟΙΗΘΕΝΤΩΝ ΦΑΡΜΑΚΕΥΤΙΚΩΝ ΠΡΟΪΟΝΤΩΝ Ή ΤΩΝ ΥΠΟΛΕΙΜΜΑΤΩΝ ΠΟΥ ΠΡΟΕΡΧΟΝΤΑΙ ΑΠΟ ΑΥΤΑ, ΕΦΟΣΟΝ ΑΠΑΙΤΕΙΤΑΙ****11. ΟΝΟΜΑ ΚΑΙ ΔΙΕΥΘΥΝΣΗ ΚΑΤΟΧΟΥ ΤΗΣ ΑΔΕΙΑΣ ΚΥΚΛΟΦΟΡΙΑΣ**

Sandoz GmbH  
Biochemiestr. 10  
6250 Kundl  
Αυστρία

**12. ΑΡΙΘΜΟΣ(ΟΙ) ΑΔΕΙΑΣ ΚΥΚΛΟΦΟΡΙΑΣ**

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

**13. ΑΡΙΘΜΟΣ ΠΑΡΤΙΔΑΣ**

Lot

**14. ΓΕΝΙΚΗ ΚΑΤΑΤΑΞΗ ΓΙΑ ΤΗ ΔΙΑΘΕΣΗ****15. ΟΔΗΓΙΕΣ ΧΡΗΣΗΣ****16. ΠΛΗΡΟΦΟΡΙΕΣ ΣΕ BRAILLE**

Η αιτιολόγηση για να μην περιληφθεί η γραφή Braille είναι αποδεκτή.

**17. ΜΟΝΑΔΙΚΟΣ ΑΝΑΓΝΩΡΙΣΤΙΚΟΣ ΚΩΔΙΚΟΣ – ΔΙΣΔΙΑΣΤΑΤΟΣ ΓΡΑΜΜΩΤΟΣ ΚΩΔΙΚΑΣ (2D)**

Δισδιάστατος γραμμωτός κώδικας (2D) που φέρει τον περιληφθέντα μοναδικό αναγνωριστικό κωδικό.

**18. ΜΟΝΑΔΙΚΟΣ ΑΝΑΓΝΩΡΙΣΤΙΚΟΣ ΚΩΔΙΚΟΣ – ΔΕΔΟΜΕΝΑ ΑΝΑΓΝΩΣΙΜΑ ΑΠΟ ΤΟΝ ΑΝΘΡΩΠΟ**

PC:  
SN:  
NN:

**ΕΛΑΧΙΣΤΕΣ ΕΝΔΕΙΞΕΙΣ ΠΟΥ ΠΡΕΠΕΙ ΝΑ ΑΝΑΓΡΑΦΟΝΤΑΙ ΣΤΙΣ ΜΙΚΡΕΣ  
ΣΤΟΙΧΕΙΩΔΕΙΣ ΣΥΣΚΕΥΑΣΙΕΣ**

**ΕΠΙΣΗΜΑΝΣΗ ΦΙΑΛΙΔΙΟΥ**

**1. ΟΝΟΜΑΣΙΑ ΤΟΥ ΦΑΡΜΑΚΕΥΤΙΚΟΥ ΠΡΟΪΟΝΤΟΣ ΚΑΙ ΟΔΟΣ(ΟΙ) ΧΟΡΗΓΗΣΗΣ**

Zessly 100 mg κόνις για πυκνό σκεύασμα  
infliximab  
IV χρήση μόνο

**2. ΤΡΟΠΟΣ ΧΟΡΗΓΗΣΗΣ**

Ενδοφλέβια χρήση μετά από ανασύσταση και αραίωση.

**3. ΗΜΕΡΟΜΗΝΙΑ ΛΗΞΗΣ**

EXP

**4. ΑΡΙΘΜΟΣ ΠΑΡΤΙΔΑΣ**

Lot

**5. ΠΕΡΙΕΧΟΜΕΝΟ ΚΑΤΑ ΒΑΡΟΣ, ΚΑΤ' ΟΓΚΟ Ή ΚΑΤΑ ΜΟΝΑΔΑ**

100 mg

**6. ΑΛΛΑ ΣΤΟΙΧΕΙΑ**

Zessly

infliximab

## Κάρτα Υπενθύμισης Ασθενούς

Όνομα ασθενούς:

Όνομα γιατρού:

Τηλεφωνικός αριθμός γιατρού:

Αυτή η κάρτα υπενθύμισης ασθενούς περιέχει σημαντικές πληροφορίες ασφάλειας που πρέπει να γνωρίζετε πριν και κατά τη διάρκεια της θεραπείας με Zessly.

Δείξτε αυτήν την κάρτα σε κάθε γιατρό που εμπλέκεται στη θεραπεία σας.

Παρακαλείστε να διαβάσετε προσεκτικά το «Φύλλο Οδηγιών Χρήσης» του Zessly πριν αρχίσετε να χρησιμοποιείτε αυτό το φάρμακο.

Ημερομηνία έναρξης της θεραπείας με Zessly:

Τρέχουσες χορηγήσεις:

Είναι σημαντικό εσείς και ο γιατρός σας να καταγράψετε την εμπορική ονομασία και τον αριθμό παρτίδας του φαρμάκου σας.

Ζητήστε από τον γιατρό σας να καταγράψει τον τύπο και την ημερομηνία του(των) τελευταίου(ων) ελέγχου(ων) για φυματίωση (TB) παρακάτω:

Εξέταση

Εξέταση

Ημερομηνία

Ημερομηνία

Αποτέλεσμα:

Αποτέλεσμα:

Παρακαλείστε να βεβαιωθείτε ότι έχετε επίσης μαζί σας έναν κατάλογο όλων των άλλων φαρμάκων που χρησιμοποιείτε σε κάθε επίσκεψη σε επαγγελματία υγείας.

Λίστα αλλεργιών:

Λίστα άλλων φαρμάκων:

## Λοιμώξεις

### Πριν τη θεραπεία με Zessly

- Ενημερώστε τον γιατρό σας εάν έχετε κάποια λοίμωξη ακόμα και εάν είναι ήσσονος σημασίας
- Είναι πολύ σημαντικό να ενημερώσετε τον γιατρό σας εάν είχατε ποτέ φυματίωση (TB), ή εάν έχετε έρθει σε στενή επαφή με κάποιον που είχε φυματίωση (TB). Ο γιατρός σας θα σας εξετάσει για να δει εάν έχετε φυματίωση (TB). Ζητήστε από τον γιατρό σας να καταγράψει τον τύπο και την ημερομηνία του(των) τελευταίου(ων) ελέγχου(ων) σας για φυματίωση (TB) στην κάρτα
- Ενημερώστε τον γιατρό σας εάν έχετε ηπατίτιδα B ή εάν ξέρετε ή υποπτεύεστε ότι είστε φορέας του ιού της ηπατίτιδας B.

### Κατά τη διάρκεια της θεραπείας με Zessly

- Ενημερώστε αμέσως τον γιατρό σας εάν έχετε σημεία κάποιας λοίμωξης. Τα σημεία περιλαμβάνουν πυρετό, αίσθημα κούρασης, (επίμονο) βήχα, δύσπνοια, απώλεια βάρους, νυχτερινούς ιδρώτες, διάρροια, πληγές, οδοντικά προβλήματα, αίσθημα καύσου κατά την ούρηση ή «γριπώδη» σημεία.

## Καρδιακή Ανεπάρκεια

### Πριν τη θεραπεία με Zessly

- Ενημερώστε τον γιατρό σας εάν έχετε οποιαδήποτε καρδιακά προβλήματα όπως ήπια καρδιακή ανεπάρκεια.

### Κατά τη διάρκεια της θεραπείας με Zessly

- Ενημερώστε αμέσως τον γιατρό σας εάν προσέξετε σημεία κάποιου καρδιακού προβλήματος. Τα σημεία περιλαμβάνουν δύσπνοια, διόγκωση των ποδιών ή αλλαγές στον καρδιακό σας χτύπο.

## Κύηση και Εμβολιασμοί

- Σε περίπτωση που έχετε λάβει Zessly ενώ ήσασταν έγκυος, είναι σημαντικό να ενημερώσετε σχετικά τον γιατρό του μωρού σας πριν το μωρό σας λάβει οποιοδήποτε εμβόλιο. Το μωρό σας δεν θα πρέπει να λάβει κάποιο «ζωντανό εμβόλιο», όπως BCG (χρησιμοποιείται για την πρόληψη της φυματίωσης), εντός 6 μηνών από τη γέννησή του.

Κρατήστε αυτήν την κάρτα μαζί σας για 4 μήνες

μετά τη δόση σας του Zessly ή, σε περίπτωση εγκυμοσύνης, για τουλάχιστον 6 μήνες μετά τη γέννηση του μωρού σας. Ανεπιθύμητες ενέργειες μπορεί να εμφανιστούν αρκετό καιρό μετά την τελευταία σας δόση.

## **B. ΦΥΛΛΟ ΟΔΗΓΙΩΝ ΧΡΗΣΗΣ**

## Φύλλο οδηγιών χρήσης: Πληροφορίες για τον χρήστη

### Zessly 100 mg κόνις για πυκνό σκεύασμα για παρασκευή διαλύματος προς έγχυση infliximab

▼ Το φάρμακο αυτό τελεί υπό συμπληρωματική παρακολούθηση. Αυτό θα επιτρέψει το γρήγορο προσδιορισμό νέων πληροφοριών ασφάλειας. Μπορείτε να βοηθήσετε μέσω της αναφοράς πιθανών ανεπιθύμητων ενεργειών που ενδεχομένως παρουσιάζετε. Βλ. τέλος της παραγράφου 4 για τον τρόπο αναφοράς ανεπιθύμητων ενεργειών.

**Διαβάστε προσεκτικά ολόκληρο το φύλλο οδηγιών χρήσης προτού αρχίσετε να χρησιμοποιείτε αυτό το φάρμακο, διότι περιλαμβάνει σημαντικές πληροφορίες για σας.**

- Φυλάξτε αυτό το φύλλο οδηγιών χρήσης. Ίσως χρειαστεί να το διαβάσετε ξανά.
- Ο γιατρός σας θα σας δώσει επίσης μία κάρτα υπενθύμισης ασθενούς που περιέχει σημαντικές πληροφορίες ασφάλειας που πρέπει να γνωρίζετε πριν και κατά τη διάρκεια της θεραπείας σας με Zessly.
- Εάν έχετε περαιτέρω απορίες, ρωτήστε τον γιατρό σας.
- Η συνταγή για αυτό το φάρμακο χορηγήθηκε αποκλειστικά για σας. Δεν πρέπει να δώσετε το φάρμακο σε άλλους. Μπορεί να τους προκαλέσει βλάβη, ακόμα και όταν τα συμπτώματα της ασθένειάς τους είναι ίδια με τα δικά σας.
- Εάν παρατηρήσετε κάποια ανεπιθύμητη ενέργεια, ενημερώστε τον γιατρό σας. Αυτό ισχύει και για κάθε πιθανή ανεπιθύμητη ενέργεια που δεν αναφέρεται στο παρόν φύλλο οδηγιών χρήσης. Βλέπε παράγραφο 4.

#### Τι περιέχει το παρόν φύλλο οδηγιών:

1. Τι είναι το Zessly και ποια είναι η χρήση του
2. Τι πρέπει να γνωρίζετε πριν χρησιμοποιήσετε το Zessly
3. Πώς θα χορηγείται το Zessly
4. Πιθανές ανεπιθύμητες ενέργειες
5. Πώς να φυλάσσεται το Zessly
6. Περιεχόμενο της συσκευασίας και λοιπές πληροφορίες

#### 1. Τι είναι το Zessly και ποια είναι η χρήση του

Το Zessly περιέχει τη δραστική ουσία infliximab. Το infliximab είναι ένα μονοκλωνικό αντίσωμα - ένας τύπος πρωτεΐνης που προσκολλάται σε έναν συγκεκριμένο στόχο στον οργανισμό, ο οποίος ονομάζεται TNF (παράγοντας νέκρωσης των όγκων) άλφα.

Το Zessly ανήκει σε μία ομάδα φαρμάκων που ονομάζονται «αποκλειστές του TNF».

Χρησιμοποιείται σε ενήλικες για τις ακόλουθες φλεγμονώδεις νόσους:

- Ρευματοειδή αρθρίτιδα
- Ψωριασική αρθρίτιδα
- Αγκυλοποιητική σπονδυλίτιδα (νόσος του Bechterew)
- Ψωρίαση.

Το Zessly χρησιμοποιείται επίσης σε ενήλικες και παιδιά ηλικίας 6 ετών και πάνω για:

- Νόσο του Crohn
- Ελκώδη κολίτιδα.

Το Zessly δρα προσκολλόμενο εκλεκτικά στον TNF άλφα και αποκλείοντας τη δράση του. Ο TNF άλφα εμπλέκεται σε φλεγμονώδεις διαδικασίες του σώματος, επομένως ο αποκλεισμός του μπορεί να μειώσει τη φλεγμονή στο σώμα σας.



### **Ρευματοειδής αρθρίτιδα**

Η ρευματοειδής αρθρίτιδα είναι μία φλεγμονώδης νόσος των αρθρώσεων. Εάν έχετε ενεργή ρευματοειδή αρθρίτιδα θα σας δοθούν πρώτα άλλα φάρμακα. Εάν αυτά τα φάρμακα δεν δράσουν αρκετά καλά, θα σας χορηγηθεί Zessly το οποίο θα πάρετε σε συνδυασμό με ένα άλλο φάρμακο που ονομάζεται μεθοτρεξάτη για να:

- Μειώσει τα σημεία και τα συμπτώματα της νόσου σας
- Επιβραδύνει τη βλάβη στις αρθρώσεις σας
- Βελτιώσει τη φυσική σας λειτουργία.

### **Ψωριασική αρθρίτιδα**

Η ψωριασική αρθρίτιδα είναι μία φλεγμονώδης νόσος των αρθρώσεων, συνήθως συνοδευόμενη από ψωρίαση. Εάν έχετε ενεργή ψωριασική αρθρίτιδα θα σας δοθούν πρώτα άλλα φάρμακα. Εάν αυτά τα φάρμακα δεν δράσουν αρκετά καλά, θα σας χορηγηθεί Zessly για να:

- Μειώσει τα σημεία και τα συμπτώματα της νόσου σας
- Επιβραδύνει τη βλάβη στις αρθρώσεις σας
- Βελτιώσει τη φυσική σας λειτουργία.

### **Αγκυλοποιητική σπονδυλίτιδα (νόσος του Bechterew)**

Η αγκυλοποιητική σπονδυλίτιδα είναι μία φλεγμονώδης νόσος της σπονδυλικής στήλης. Εάν έχετε αγκυλοποιητική σπονδυλίτιδα θα σας δοθούν πρώτα άλλα φάρμακα. Εάν αυτά τα φάρμακα δεν δράσουν αρκετά καλά, θα σας χορηγηθεί Zessly για να:

- Μειώσει τα σημεία και τα συμπτώματα της νόσου σας
- Βελτιώσει τη φυσική σας λειτουργία.

### **Ψωρίαση**

Η ψωρίαση είναι μία φλεγμονώδης νόσος του δέρματος. Εάν έχετε μέτρια έως σοβαρή ψωρίαση κατά πλάκας, πρώτα θα σας δοθούν άλλα φάρμακα ή θεραπείες, όπως η φωτοθεραπεία. Εάν αυτά τα φάρμακα ή οι αγωγές δεν δράσουν αρκετά καλά, θα σας χορηγηθεί Zessly για να μειώσει τα σημεία και τα συμπτώματα της νόσου σας.

### **Ελκώδης κολίτιδα**

Η ελκώδης κολίτιδα είναι μία φλεγμονώδης νόσος του εντέρου. Εάν έχετε ελκώδη κολίτιδα θα σας δοθούν πρώτα άλλα φάρμακα. Εάν αυτά τα φάρμακα δεν δράσουν αρκετά καλά, θα σας χορηγηθεί Zessly για τη θεραπεία της νόσου σας.

### **Νόσος του Crohn**

Η νόσος του Crohn είναι μία φλεγμονώδης νόσος του εντέρου. Εάν έχετε νόσο του Crohn θα σας δοθούν πρώτα άλλα φάρμακα. Εάν αυτά τα φάρμακα δεν δράσουν αρκετά καλά, θα σας χορηγηθεί Zessly για:

- Τη θεραπευτική αντιμετώπιση της ενεργής νόσου του Crohn
- Τη μείωση του αριθμού των μη φυσιολογικών ανοιγμάτων (συρίγγια) ανάμεσα στο έντερο και το δέρμα σας που δεν έχουν τεθεί υπό έλεγχο με άλλα φάρμακα ή χειρουργική επέμβαση.

## **2. Τι πρέπει να γνωρίζετε πριν χρησιμοποιήσετε το Zessly**

### **Δεν θα πρέπει να σας χορηγείται το Zessly σε περίπτωση:**

- • Αλλεργίας στο infliximab ή σε οποιοδήποτε άλλο από τα συστατικά αυτού του φαρμάκου (αναφέρονται στην παράγραφο 6).
- • Αλλεργίας (υπερευαισθησίας) στις πρωτεΐνες που προέρχονται από τα ποντίκια.
- • Που έχετε φυματίωση (TB) ή κάποια άλλη σοβαρή λοίμωξη όπως πνευμονία ή σηψαιμία.
- • Που έχετε καρδιακή ανεπάρκεια που είναι μέτρια ή σοβαρή.

Μη χρησιμοποιήσετε το Zessly εάν οποιοδήποτε από τα παραπάνω έχει εφαρμογή σε εσάς. Εάν δεν είστε βέβαιοι, μιλήστε με τον γιατρό σας πριν να σας χορηγηθεί το Zessly.

## **Προειδοποιήσεις και προφυλάξεις**

Απευθυνθείτε στον γιατρό σας πριν ή κατά την διάρκεια της θεραπείας για να σας χορηγηθεί το Zessly εάν έχετε:

### Λάβει προηγούμενη θεραπεία με οποιοδήποτε φάρμακο που περιέχει infliximab

- Ενημερώστε τον γιατρό σας εάν είχατε λάβει θεραπεία με φάρμακα που περιέχουν infliximab στο παρελθόν και ξεκινάτε τώρα πάλι θεραπεία με Zessly.
- Εάν είχατε ένα διάλειμμα στη θεραπεία σας με το infliximab μεγαλύτερο των 16 εβδομάδων, υπάρχει μεγαλύτερος κίνδυνος για αλλεργικές αντιδράσεις όταν ξεκινήσετε πάλι τη θεραπεία.

### Λοιμώξεις

- Ενημερώστε τον γιατρό σας, πριν σας χορηγηθεί το Zessly, εάν έχετε κάποια λοίμωξη ακόμα και εάν είναι ήσσονος σημασίας.
- Ενημερώστε τον γιατρό σας, πριν σας χορηγηθεί το Zessly, εάν είχατε κάποτε ζήσει ή ταξιδέψει σε κάποια περιοχή όπου λοιμώξεις που ονομάζονται ιστοπλάσμωση, κοκκιδιοειδομυκητίαση, ή βλαστομυκητίαση είναι κοινές. Αυτές οι λοιμώξεις προκαλούνται από συγκεκριμένους τύπους μυκήτων που μπορούν να επηρεάσουν τους πνεύμονες ή άλλα μέρη του σώματός σας.
- Μπορεί να προσβάλλεστε από λοιμώξεις πιο εύκολα όταν λαμβάνετε θεραπεία με Zessly. Εάν είστε 65 ετών ή άνω, ο κίνδυνος αυτός είναι μεγαλύτερος.
- Αυτές οι λοιμώξεις μπορεί να είναι σοβαρές και περιλαμβάνουν φυματίωση, λοιμώξεις που προκαλούνται από ιούς, μύκητες, βακτήρια ή άλλους οργανισμούς στο περιβάλλον και σηψαιμία που μπορεί να είναι απειλητική για τη ζωή.

Ενημερώστε αμέσως τον γιατρό σας εάν εμφανίσετε σημεία λοίμωξης κατά τη διάρκεια της θεραπείας με Zessly. Τα σημεία περιλαμβάνουν πυρετό, βήχα, γριπώδη σημεία, αίσθημα αδιαθεσίας, ερυθρότητα ή θερμότητα στο δέρμα, πληγές ή οδοντικά προβλήματα. Ο γιατρός σας μπορεί να συστήσει προσωρινή διακοπή του Zessly.

### Φυματίωση (TB)

- Είναι πολύ σημαντικό να ενημερώσετε τον γιατρό σας εάν είχατε ποτέ TB ή εάν έχετε έρθει σε στενή επαφή με κάποιον που είχε ή έχει TB.
- Ο γιατρός σας θα σας εξετάσει για να δει εάν έχετε TB. Περιπτώσεις TB έχουν αναφερθεί σε ασθενείς που έλαβαν θεραπεία με infliximab, ακόμα και σε ασθενείς που έχουν ήδη λάβει θεραπεία με φάρμακα για την TB. Ο γιατρός σας θα καταγράψει αυτές τις εξετάσεις στην κάρτα υπενθύμισης ασθενούς.
- Εάν ο γιατρός σας πιστεύει ότι βρίσκεστε σε κίνδυνο για TB, μπορεί να λάβετε θεραπεία με φάρμακα για TB πριν να σας χορηγηθεί Zessly.

Ενημερώστε αμέσως τον γιατρό σας εάν εμφανίσετε σημεία TB κατά τη διάρκεια της θεραπείας με Zessly. Τα σημεία περιλαμβάνουν επίμονο βήχα, απώλεια βάρους, αίσθημα κούρασης, πυρετό, νυχτερινούς ιδρώτες.

### Ιός της ηπατίτιδας B

- Ενημερώστε τον γιατρό σας, πριν σας χορηγηθεί το Zessly, εάν είστε φορέας της ηπατίτιδας B ή εάν είχατε κάποτε ηπατίτιδα B.
- Ενημερώστε τον γιατρό σας εάν πιστεύετε ότι μπορεί να βρίσκεστε σε κίνδυνο να προσβληθείτε από ηπατίτιδα B.
- Ο γιατρός σας θα πρέπει να σας υποβάλλει σε έλεγχο για ηπατίτιδα B.
- Θεραπεία με αποκλειστές του TNF όπως το Zessly μπορεί να οδηγήσει σε επανενεργοποίηση του ιού της ηπατίτιδας B σε ασθενείς που είναι φορείς αυτού του ιού, ο οποίος μπορεί, σε ορισμένες περιπτώσεις, να είναι απειλητικός για τη ζωή.

### Καρδιακά προβλήματα

- Ενημερώστε τον γιατρό σας εάν έχετε οποιαδήποτε καρδιακά προβλήματα, όπως ήπια καρδιακή ανεπάρκεια.
  - Ο γιατρός σας θα θελήσει να παρακολουθήσει στενά την καρδιά σας.
- Ενημερώστε αμέσως τον γιατρό σας εάν εμφανίσετε νέα ή επιδεινωμένα σημεία καρδιακής ανεπάρκειας κατά τη διάρκεια της θεραπείας με Zessly. Τα σημεία περιλαμβάνουν δύσπνοια ή διόγκωση των ποδιών σας.

### Καρκίνος και λέμφωμα

- Ενημερώστε τον γιατρό σας, πριν σας χορηγηθεί το Zessly, εάν έχετε ή είχατε ποτέ λέμφωμα (έναν τύπο καρκίνου του αίματος) ή οποιοδήποτε άλλο καρκίνο.
- Ασθενείς με σοβαρή ρευματοειδή αρθρίτιδα, οι οποίοι είχαν τη νόσο για μεγάλο χρονικό διάστημα, μπορεί να βρίσκονται σε μεγαλύτερο κίνδυνο να αναπτύξουν λέμφωμα.
- Τα παιδιά και οι έφηβοι που λαμβάνουν Zessly μπορεί να έχουν έναν αυξημένο κίνδυνο ανάπτυξης λεμφώματος ή κάποιου άλλου καρκίνου.
- Ορισμένοι ασθενείς που έλαβαν αποκλειστές του TNF, συμπεριλαμβανομένου του infliximab, ανέπτυξαν έναν σπάνιο τύπο καρκίνου που ονομάζεται ηπατοσπληνικό λέμφωμα από T-κύτταρα. Από αυτούς τους ασθενείς, οι περισσότεροι ήταν έφηβα αγόρια ή νεαροί άνδρες και οι περισσότεροι έπασχαν είτε από νόσο του Crohn είτε από ελκώδη κολίτιδα. Αυτός ο τύπος καρκίνου οδήγησε συνήθως σε θάνατο. Σχεδόν όλοι οι ασθενείς είχαν λάβει επίσης φάρμακα που περιέχουν αζαθειοπρίνη ή 6-μερκαπτοπουρίνη μαζί με αποκλειστές του TNF.
- Ορισμένοι ασθενείς που έλαβαν θεραπεία με infliximab έχουν αναπτύξει συγκεκριμένα είδη καρκίνου του δέρματος. Εάν υπάρξουν οποιεσδήποτε αλλαγές στο δέρμα σας ή δερματικές αυξήσεις κατά τη διάρκεια ή μετά τη θεραπεία, ενημερώστε τον γιατρό σας.
- Ορισμένες γυναίκες που λαμβάνουν θεραπεία για ρευματοειδή αρθρίτιδα με infliximab έχουν αναπτύξει καρκίνο του τραχήλου της μήτρας. Για γυναίκες που λαμβάνουν Zessly, συμπεριλαμβανομένων εκείνων με ηλικία άνω των 60 ετών, ο γιατρός σας μπορεί να συστήσει τακτικό έλεγχο για καρκίνο του τραχήλου της μήτρας.

### Πνευμονοπάθεια ή βαρύ κάπνισμα

- Ενημερώστε τον γιατρό σας, πριν σας χορηγηθεί το Zessly, εάν έχετε μία πνευμονοπάθεια που ονομάζεται Χρόνια Αποφρακτική Πνευμονοπάθεια (ΧΑΠ) ή εάν είστε βαρύς καπνιστής.
- Ασθενείς με ΧΑΠ και ασθενείς οι οποίοι είναι βαρείς καπνιστές μπορεί να έχουν υψηλότερο κίνδυνο ανάπτυξης καρκίνου με τη θεραπεία με Zessly.

### Νόσος του νευρικού συστήματος

- Ενημερώστε τον γιατρό σας εάν έχετε ή είχατε ποτέ κάποιο πρόβλημα που επηρεάζει το νευρικό σας σύστημα πριν να σας χορηγηθεί το Zessly. Αυτό περιλαμβάνει σκλήρυνση κατά πλάκας, σύνδρομο Guillain-Barré, εάν έχετε κρίσεις ή σας έχει διαγνωστεί «οπτική νευρίτιδα».
- Ενημερώστε αμέσως τον γιατρό σας εάν εμφανίσετε συμπτώματα νευροπάθειας κατά τη διάρκεια της θεραπείας με Zessly. Τα σημεία περιλαμβάνουν αλλαγές στην όρασή σας, αδυναμία στα άνω ή κάτω άκρα σας, αιμοδία ή μυρμήγκιασμα σε οποιοδήποτε σημείο του σώματός σας.

### Μη φυσιολογικά ανοίγματα στο δέρμα

- Ενημερώστε τον γιατρό σας εάν έχετε οποιαδήποτε μη φυσιολογικά ανοίγματα στο δέρμα (συρίγγια) πριν να σας χορηγηθεί το Zessly.

### Εμβολιασμοί

- Μιλήστε με τον γιατρό σας εάν κάνατε πρόσφατα ή πρόκειται να κάνετε εμβόλιο.
- Θα πρέπει να λάβετε τους συνιστώμενους εμβολιασμούς πριν ξεκινήσετε την αγωγή με το

Zessly. Μπορείτε να λάβετε ορισμένα εμβόλια κατά τη διάρκεια της αγωγής με το Zessly, αλλά δεν θα πρέπει να λάβετε ζωντανά εμβόλια (εμβόλια που περιέχουν έναν ζωντανό αλλά εξασθενημένο μολυσματικό παράγοντα) ενόσω χρησιμοποιείτε το Zessly, επειδή ενδέχεται να προκαλέσουν λοιμώξεις.

- Εάν λάβατε Zessly ενώ ήσασταν έγκυος, το μωρό σας μπορεί επίσης να βρίσκεται σε μεγαλύτερο κίνδυνο για εμφάνιση λοίμωξης με ζωντανά εμβόλια, επί έως και έξι μήνες μετά τη γέννησή του. Είναι σημαντικό να ενημερώσετε τους γιατρούς, καθώς και οποιουσδήποτε άλλους επαγγελματίες υγείας, του μωρού σας σχετικά με τη χρήση Zessly που κάνατε, ούτως ώστε να μπορούν να αποφασίσουν πότε το μωρό σας πρέπει να λάβει οποιοδήποτε εμβόλιο, συμπεριλαμβανομένων των ζωντανών εμβολίων όπως το BCG (χρησιμοποιείται για την πρόληψη της φυματίωσης). Για περισσότερες πληροφορίες βλ. παράγραφο για την Κύηση και τον θηλασμό.

#### Θεραπευτικοί μολυσματικοί παράγοντες

- Μιλήστε με τον γιατρό σας εάν έχετε λάβει πρόσφατα ή έχει προγραμματιστεί να λάβετε θεραπεία με έναν θεραπευτικό μολυσματικό παράγοντα (όπως ενστάλλαξη BCG που πραγματοποιείται για τη θεραπεία του καρκίνου).

#### Χειρουργικές επεμβάσεις ή οδοντικές πράξεις

- Ενημερώστε τον γιατρό σας εάν πρόκειται να κάνετε οποιοσδήποτε χειρουργικές επεμβάσεις ή οδοντικές πράξεις.
- Ενημερώστε τον χειρουργό ή τον οδοντίατρό σας ότι λαμβάνετε θεραπεία με Zessly, δείχνοντάς τους την κάρτα υπενθύμισης ασθενούς.

#### Ηπατικά προβλήματα

- Ορισμένοι ασθενείς που λαμβάνουν infliximab έχουν αναπτύξει σοβαρά ηπατικά προβλήματα. Ενημερώστε αμέσως τον γιατρό σας εάν εμφανίσετε συμπτώματα ηπατικών προβλημάτων κατά τη διάρκεια της θεραπείας με Zessly. Τα σημεία περιλαμβάνουν κιτρίνισμα του δέρματος και των ματιών, ούρα καστανού σκούρου χρώματος, πόνο ή διόγκωση στην άνω δεξιά πλευρά της περιοχής του στομάχου, πόνο στις αρθρώσεις, δερματικά εξανθήματα, ή πυρετό.

#### Χαμηλός αριθμός κυττάρων αίματος

- Σε ορισμένους ασθενείς που λαμβάνουν infliximab, το σώμα μπορεί να μην παράγει αρκετά από τα αιμοσφαίρια που βοηθούν στην καταπολέμηση λοιμώξεων ή βοηθούν στη διακοπή της αιμορραγίας.

Ενημερώστε αμέσως τον γιατρό σας εάν εμφανίσετε συμπτώματα χαμηλού αριθμού αιμοσφαιρίων κατά τη διάρκεια της θεραπείας με Zessly. Τα σημεία περιλαμβάνουν επίμονο πυρετό, αιμορραγία ή εύκολο μελάνιασμα, μικρές κόκκινες ή μωβ κηλίδες που προκαλούνται από αιμορραγία κάτω από το δέρμα ή ωχρή όψη.

#### Διαταραχή του ανοσοποιητικού συστήματος

- Ορισμένοι ασθενείς που λαμβάνουν infliximab έχουν αναπτύξει συμπτώματα μίας διαταραχής του ανοσοποιητικού συστήματος που ονομάζεται συστηματικός ερυθρεματώδης λύκος. Ενημερώστε αμέσως τον γιατρό σας εάν εμφανίσετε συμπτώματα συστηματικού ερυθρεματώδους λύκου κατά τη διάρκεια της θεραπείας με Zessly. Τα σημεία περιλαμβάνουν πόνο στις αρθρώσεις ή εξάνθημα στα μάγουλα ή στα χέρια που είναι ευαίσθητο στον ήλιο.

#### **Παιδιά και έφηβοι**

Οι παραπάνω πληροφορίες αφορούν επίσης στα παιδιά και τους εφήβους. Επιπροσθέτως:

- Ορισμένα παιδιά και έφηβοι ασθενείς που έχουν λάβει αποκλειστές του TNF, όπως το infliximab, έχουν αναπτύξει καρκίνους, συμπεριλαμβανομένων ασυνήθιστων τύπων, που ορισμένες φορές οδήγησαν σε θάνατο.
- Περισσότερα παιδιά που λάμβαναν infliximab ανέπτυξαν λοιμώξεις σε σύγκριση με τους

ενήλικες.

- Τα παιδιά θα πρέπει να λαμβάνουν τους συνιστώμενους εμβολιασμούς πριν ξεκινήσουν την αγωγή με Zessly.
- Τα παιδιά μπορούν να λάβουν ορισμένα εμβόλια κατά τη διάρκεια της αγωγής με το Zessly, αλλά δεν θα πρέπει να λάβουν ζωντανά εμβόλια ενώ χρησιμοποιούν το Zessly.

Εάν δεν είστε σίγουροι εάν οποιοδήποτε από τα παραπάνω έχει εφαρμογή σε εσάς, μιλήστε με τον γιατρό σας πριν να σας χορηγηθεί το Zessly.

### **Άλλα φάρμακα και Zessly**

Ασθενείς που έχουν φλεγμονώδεις νόσους παίρνουν ήδη φάρμακα για τη θεραπεία του προβλήματός τους. Αυτά τα φάρμακα μπορεί να προκαλέσουν ανεπιθύμητες ενέργειες. Ο γιατρός σας θα σας συμβουλεύσει ποια άλλα φάρμακα πρέπει να εξακολουθείτε να χρησιμοποιείτε ενόσω παίρνετε το Zessly.

Ενημερώστε τον γιατρό σας εάν χρησιμοποιείτε ή έχετε πρόσφατα χρησιμοποιήσει άλλα φάρμακα, συμπεριλαμβανομένων οποιωνδήποτε άλλων φαρμάκων για τη θεραπεία της νόσου του Crohn, της ελκώδους κολίτιδας, της ρευματοειδούς αρθρίτιδας, της αγκυλοποιητικής σπονδυλίτιδας, της ψωριασικής αρθρίτιδας ή της ψωρίασης ή φαρμάκων που δεν σας έχουν χορηγηθεί με συνταγή, όπως βιταμίνες και φυτικά φάρμακα.

Πιο συγκεκριμένα, ενημερώστε τον γιατρό σας εάν χρησιμοποιείτε κάποιο από τα ακόλουθα φάρμακα:

- Φάρμακα που προσβάλλουν το ανοσοποιητικό σας σύστημα.
- Kineret (ανακίρα). Το Zessly και το Kineret δεν θα πρέπει να χρησιμοποιούνται μαζί.
- Orencia (αβατασέπτη). Το Zessly και το Orencia δεν θα πρέπει να χρησιμοποιούνται μαζί.

Κατά τη διάρκεια χρήσης του Zessly, δεν θα πρέπει να λάβετε ζωντανά εμβόλια. Εάν χρησιμοποιούσατε το Zessly κατά τη διάρκεια της εγκυμοσύνης, ενημερώστε τον γιατρό του μωρού σας και άλλους επαγγελματίες υγείας που φροντίζουν το μωρό σας σχετικά με τη χρήση Zessly που κάνατε, πριν το μωρό λάβει οποιοδήποτε εμβόλιο.

Εάν δεν είστε σίγουροι εάν οποιοδήποτε από τα παραπάνω έχει εφαρμογή σε εσάς, μιλήστε με τον γιατρό ή τον φαρμακοποιό σας πριν να χρησιμοποιήσετε το Zessly.

### **Κύηση, θηλασμός και γονιμότητα**

- Εάν είστε έγκυος ή θηλάζετε, νομίζετε ότι μπορεί να είστε έγκυος ή σχεδιάζετε να αποκτήσετε παιδί, ζητήστε τη συμβουλή του γιατρού σας πριν πάρετε αυτό το φάρμακο. Το Zessly θα πρέπει να χρησιμοποιείται κατά τη διάρκεια της κύησης μόνο εάν ο γιατρός σας πιστεύει ότι είναι απαραίτητο για εσάς.
- Θα πρέπει να αποφεύγετε να μείνετε έγκυος όταν λαμβάνετε θεραπεία με Zessly και για 6 μήνες μετά τη διακοπή της θεραπείας με αυτό. Συζητήστε σχετικά με τη χρήση αντισύλληψης κατά τη διάρκεια αυτής της περιόδου με τον γιατρό σας.
- Μη θηλάζετε όταν λαμβάνετε θεραπεία με Zessly ή για 6 μήνες μετά την τελευταία σας θεραπεία με Zessly.
- Εάν λάβατε Zessly κατά τη διάρκεια της εγκυμοσύνης σας, το μωρό σας μπορεί να βρίσκεται σε μεγαλύτερο κίνδυνο για εμφάνιση λοίμωξης.
- Είναι σημαντικό να ενημερώσετε τους γιατρούς, καθώς και οποιουδήποτε άλλους επαγγελματίες υγείας, του μωρού σας σχετικά με τη χρήση Zessly που κάνατε, πριν χορηγηθεί στο μωρό σας οποιοδήποτε εμβόλιο. Εάν λάβατε Zessly ενώ ήσασταν έγκυος, η χορήγηση του εμβολίου BCG (που χρησιμοποιείται για την πρόληψη της φυματίωσης) στο μωρό σας εντός 6 μηνών από τη γέννησή του μπορεί να προκαλέσει λοίμωξη με σοβαρές επιπλοκές, συμπεριλαμβανομένου του θανάτου. Ζωντανά εμβόλια, όπως το BCG, δεν θα πρέπει να δίνονται στο μωρό σας εντός 6 μηνών από τη γέννησή του. Για περισσότερες πληροφορίες βλ. παράγραφο σχετικά με τους εμβολιασμούς.
- Έχουν αναφερθεί έντονα μειωμένοι αριθμοί λευκοκυττάρων σε βρέφη που έχουν γεννηθεί από

γυναίκες που λάμβαναν θεραπεία με infliximab κατά τη διάρκεια της εγκυμοσύνης. Εάν το μωρό σας έχει συνεχόμενους πυρετούς ή λοιμώξεις, επικοινωνήστε με τον γιατρό του μωρού σας αμέσως.

### **Οδήγηση και χειρισμός μηχανημάτων**

Το Zessly δεν αναμένεται να επηρεάσει την ικανότητά σας να οδηγείτε ή να χειρίζεστε εργαλεία ή μηχανήματα. Εάν νιώθετε κουρασμένοι, ζαλισμένοι ή αδιάθετοι μετά τη χορήγηση του Zessly, μην οδηγήσετε ή χειριστείτε οποιαδήποτε εργαλεία ή μηχανήματα.

### **Το Zessly περιέχει νάτριο**

Το Zessly περιέχει λιγότερο από 1 mmol νατρίου (23 mg) ανά δόση, δηλ. είναι ουσιαστικά «χωρίς νάτριο». Ωστόσο, πριν το Zessly χορηγηθεί σε εσάς, αναμειγνύεται με ένα διάλυμα που περιέχει νάτριο. Ενημερώστε τον γιατρό σας εάν ακολουθείτε διαίτα με ελεγχόμενη περιεκτικότητα σε αλάτι.

## **3. Πώς να χρησιμοποιήσετε το Zessly**

### **Ρευματοειδής αρθρίτιδα**

Η συνήθης δόση είναι 3 mg για κάθε kg σωματικού βάρους.

### **Ψωριασική αρθρίτιδα, αγκυλοποιητική σπονδυλίτιδα (νόσος του Bechterew), ψωρίαση, ελκώδης κολίτιδα και νόσος του Crohn**

Η συνήθης δόση είναι 5 mg για κάθε kg σωματικού βάρους.

### **Πώς χορηγείται το Zessly**

- Το Zessly θα χορηγείται σε εσάς από τον γιατρό ή τον νοσοκόμο σας.
- Ο γιατρός ή ο νοσοκόμος σας θα προετοιμάσει το φάρμακο προς έγχυση.
- Το φάρμακο θα χορηγηθεί ως έγχυση (στάγδην) (εντός 2 ωρών) μέσα σε μία από τις φλέβες σας, συνήθως στον βραχίονά σας. Μετά την τρίτη θεραπεία, ο γιατρός σας μπορεί να αποφασίσει να σας χορηγήσει τη δόση σας του Zessly εντός 1 ώρας.
- Θα παρακολουθείτε ενόσω σας χορηγείται Zessly και επίσης για 1 έως 2 ώρες μετέπειτα.

### **Πόσο Zessly χορηγείται**

- Ο γιατρός θα αποφασίσει τη δόση σας και πόσο συχνά θα σας χορηγείται Zessly. Αυτό θα εξαρτάται από τη νόσο σας, το σωματικό σας βάρος και από το πόσο καλά ανταποκρίνεστε στο Zessly.
- Ο παρακάτω πίνακας δείχνει πόσο συχνά θα παίρνετε συνήθως αυτό το φάρμακο μετά την πρώτη δόση σας.

2 <sup>η</sup> δόση	2 εβδομάδες μετά την 1 <sup>η</sup> σας δόση
3 <sup>η</sup> δόση	6 εβδομάδες μετά την 1 <sup>η</sup> σας δόση
Επόμενες δόσεις	Κάθε 6 έως 8 εβδομάδες ανάλογα με τη νόσο σας

### **Χρήση σε παιδιά και εφήβους**

Το Zessly θα πρέπει να χρησιμοποιείται σε παιδιά μόνο εάν λαμβάνουν θεραπεία για νόσο του Crohn ή ελκώδη κολίτιδα. Αυτά τα παιδιά πρέπει να είναι ηλικίας 6 ετών ή μεγαλύτερα.

### **Εάν σας χορηγηθεί πολύ μεγάλη δόση Zessly**

Καθώς αυτό το φάρμακο χορηγείται από τον γιατρό ή τον νοσοκόμο σας, είναι απίθανο να σας χορηγηθεί πολύ μεγάλη δόση. Δεν υπάρχουν γνωστές ανεπιθύμητες ενέργειες από τη λήψη πολύ μεγάλης δόσης Zessly.

### **Εάν ξεχάσετε ή παραλείψετε την έγχυσή σας με Zessly**

Εάν ξεχάσετε ή παραλείψετε ένα ραντεβού για τη λήψη Zessly, κλείστε ένα άλλο ραντεβού όσο το δυνατόν συντομότερα.

Εάν έχετε περισσότερες ερωτήσεις σχετικά με τη χρήση αυτού του φαρμάκου, ρωτήστε τον γιατρό σας.

#### 4. Πιθανές ανεπιθύμητες ενέργειες

Όπως όλα τα φάρμακα, έτσι και αυτό το φάρμακο μπορεί να προκαλέσει ανεπιθύμητες ενέργειες, αν και δεν παρουσιάζονται σε όλους τους ανθρώπους. Οι περισσότερες ανεπιθύμητες ενέργειες είναι ήπιες έως μέτριες. Ωστόσο μερικοί ασθενείς μπορεί να εμφανίσουν σοβαρές ανεπιθύμητες ενέργειες και μπορεί να απαιτήσουν θεραπεία. Οι ανεπιθύμητες ενέργειες μπορεί επίσης να εμφανιστούν αφού η θεραπεία με το Zessly έχει διακοπεί.

**Ενημερώστε αμέσως τον γιατρό σας εάν παρατηρήσετε οποιοδήποτε από τα παρακάτω:**

- **Σημεία αλλεργικής αντίδρασης** όπως διόγκωση του προσώπου σας, των χειλιών, του στόματος ή του λαιμού που μπορεί να προκαλέσει δυσκολία στην κατάποση ή την αναπνοή, εξάνθημα δέρματος, εξανθήματα, διόγκωση των χεριών, των ποδιών ή των αστραγάλων. Ορισμένες από αυτές τις αντιδράσεις μπορεί να είναι σοβαρές ή απειλητικές για τη ζωή. Μία αλλεργική αντίδραση μπορεί να συμβεί εντός 2 ωρών από την ένεσή σας ή αργότερα. Περισσότερα σημεία αλλεργικών παρενεργειών που μπορούν να συμβούν έως 12 ημέρες μετά την ένεσή σας περιλαμβάνουν πόνο στους μύες, πυρετό, πόνο στις αρθρώσεις ή τη γνάθο, πονόλαιμο ή πονοκέφαλο.
- **Σημεία καρδιακού προβλήματος** όπως δυσφορία ή πόνο στο στήθος, πόνο στα χέρια, πόνο στο στομάχι, δύσπνοια, άγχος, τάση για λιποθυμία, ζάλη, λιποθυμία, εφίδρωση, ναυτία (αίσθημα αδιαθεσίας), έμετο, αίσθημα φτερουγίσματος ή δυνατών κτύπων στο στήθος σας, γρήγορο ή αργό καρδιακό χτύπο και διόγκωση των ποδιών σας.
- **Σημεία λοίμωξης (συμπεριλαμβανομένης της φυματίωσης)** όπως πυρετό, αίσθημα κούρασης, βήχας που μπορεί να είναι επίμονος, δύσπνοια, γριππώδη συμπτώματα, απώλεια βάρους, νυχτερινούς ιδρώτες, διάρροια, πηλγές, πυώδης συλλογή στο έντερο ή γύρω από τον πρωκτό (απόστημα), οδοντικά προβλήματα ή αίσθημα καύσου κατά την ούρηση.
- **Πιθανές ενδείξεις καρκίνου**, συμπεριλαμβανομένων αλλά χωρίς να περιορίζονται σε αυτές, διόγκωση των λεμφαδένων, απώλεια βάρους, πυρετό, ασυνήθιστα οζίδια του δέρματος, μεταβολές των σπλών ή χρωματισμό του δέρματος ή ασυνήθιστη κολπική αιμορραγία.
- **Σημεία πνευμονικού προβλήματος** όπως βήχας, δυσκολίες κατά την αναπνοή ή σφίξιμο στο στήθος.
- **Σημεία προβλήματος του νευρικού συστήματος (συμπεριλαμβανομένων των οφθαλμικών προβλημάτων)** όπως κρίσεις, μυρμήγκιασμα ή αιμοδία σε οποιοδήποτε σημείο του σώματός σας, αδυναμία στα χέρια ή τα πόδια, αλλαγές στην όραση όπως διπλωπία ή άλλα οφθαλμικά προβλήματα.
- **Σημεία ηπατικού προβλήματος** (συμπεριλαμβανομένης της λοίμωξης από ηπατίτιδα Β όταν είχατε κατά το παρελθόν ηπατίτιδα Β) όπως κιτρίνισμα του δέρματος ή των ματιών, ούρα καστανού σκούρου χρώματος, πόνο ή διόγκωση στην άνω δεξιά πλευρά της περιοχής του στομάχου, πόνο στις αρθρώσεις, εξανθήματα ή πυρετό.
- **Σημεία διαταραχής του ανοσοποιητικού συστήματος** όπως πόνο στις αρθρώσεις ή εξάνθημα στα μάγουλα ή τα χέρια που είναι ευαίσθητο στον ήλιο (λύκος) ή βήχας, δύσπνοια, πυρετό ή δερματικό εξάνθημα (σαρκοειδωση).
- **Σημεία χαμηλών τιμών στις εξετάσεις αίματος** όπως επίμονο πυρετό, αιμορραγία ή εύκολο μελάνιασμα, μικρές κόκκινες ή μωβ κηλίδες που προκαλούνται από αιμορραγία κάτω από το δέρμα ή ωχρή όψη.
- **Σημεία σοβαρών δερματικών προβλημάτων** όπως κοκκινωπές κηλίδες που μοιάζουν με στόχους ή κυκλικές κηλίδες συχνά με κεντρικές φλύκταινες στον κορμό, μεγάλες περιοχές αποφλοιώσεως και απολέπισης (αποφολίδωση) του δέρματος, έλκη του στόματος, του λαιμού, της μύτης, των γεννητικών οργάνων και των οφθαλμών ή μικρά εξογκώματα με πύον που μπορεί να εξαπλωθούν στο σώμα. Αυτές οι δερματικές αντιδράσεις μπορεί να συνοδεύονται από πυρετό.

Ενημερώστε αμέσως τον γιατρό σας εάν προσέξετε οποιοδήποτε από τα παραπάνω.

Οι ακόλουθες ανεπιθύμητες ενέργειες αναφέρθηκαν με το infliximab:

**Πολύ συχνές:** ενδέχεται να επηρεάσουν περισσότερο από 1 στους 10 ανθρώπους

- Στομαχικός πόνος, αίσθημα αδιαθεσίας
- Ιογενείς λοιμώξεις όπως έρπης ή γρίπη
- Λοιμώξεις ανώτερου αναπνευστικού συστήματος όπως παραρρινοκολπίτιδα
- Πονοκέφαλος
- Ανεπιθύμητη ενέργεια λόγω μίας έγχυσης
- Πόνος.

**Συχνές:** ενδέχεται να επηρεάσουν 1 στους 10 ανθρώπους

- Αλλαγές στο πώς δουλεύει το συκώτι σας, αύξηση στα ηπατικά ένζυμα (φαίνονται στις εξετάσεις αίματος)
- Λοιμώξεις του πνεύμονα ή του στήθους όπως βρογχίτιδα ή πνευμονία
- Δύσκολη ή επώδυνη αναπνοή, θωρακικός πόνος
- Αιμορραγία στο στομάχι ή στο έντερο, διάρροια, δυσπεψία, καούρα, δυσκοιλιότητα
- Κνιδωτικού τύπου εξάνθημα (εξανθήματα), κνησμάδες εξάνθημα ή ξηροδερμία
- Προβλήματα ισορροπίας ή αίσθημα ζάλης
- Πυρετός, αυξημένη εφίδρωση
- Κυκλοφορικά προβλήματα όπως χαμηλή ή υψηλή αρτηριακή πίεση
- Μώλωπες, έξαψη ή ρινορραγία, θερμότητα, ερυθρότητα δέρματος (έξαψη)
- Αίσθημα κούρασης ή αδυναμίας
- Βακτηριακές λοιμώξεις όπως δηλητηρίαση του αίματος, απόστημα ή λοίμωξη του δέρματος (κυτταρίτιδα)
- Μυκητιασική λοίμωξη του δέρματος
- Αιματολογικά προβλήματα όπως αναιμία ή χαμηλός αριθμός λευκοκυττάρων
- Διογκωμένοι λεμφαδένες
- Κατάθλιψη, προβλήματα ύπνου
- Οφθαλμικά προβλήματα, συμπεριλαμβανομένων κόκκινων ματιών και λοιμώξεων
- Γρήγορος καρδιακός χτύπος (ταχυκαρδία) ή αίσθημα παλμών
- Πόνος στις αρθρώσεις, τους μύες ή την πλάτη
- Ουρολοίμωξη
- Ψωρίαση, δερματικά προβλήματα όπως έκζεμα και απώλεια τριχών
- Αντιδράσεις στο σημείο της ένεσης όπως πόνος, πρήξιμο, ερυθρότητα ή κνησμός
- Ρίγη, συγκέντρωση υγρού κάτω από το δέρμα που προκαλεί διόγκωση
- Αίσθημα μούδιασματος ή μυρμηγκιάσματος.

**Όχι συχνές:** ενδέχεται να επηρεάσουν 1 στους 100 ανθρώπους

- Ανεπάρκεια παροχής αίματος, διόγκωση φλέβας
- Συλλογή αίματος έξω από τα αιμοφόρα αγγεία (αιμάτωμα) ή μώλωπες
- Δερματικά προβλήματα όπως φλύκταινες, κρεατοελιές, μη φυσιολογικός χρωματισμός ή υπέρχρωση του δέρματος ή διογκωμένα χείλη, ή πάχυνση του δέρματος, ή κόκκινο, φολιδωτό και λεπιοειδές δέρμα
- Σοβαρές αλλεργικές αντιδράσεις (π.χ. αναφυλαξία), μία διαταραχή του ανοσοποιητικού συστήματος που ονομάζεται λύκος, αλλεργικές αντιδράσεις σε ξένες πρωτεΐνες
- Πληγές που επουλώνονται βραδύτερα
- Διόγκωση του ήπατος (ηπατίτιδα) ή της χοληδόχου κύστης, ηπατική βλάβη
- Αίσθημα απώλειας μνήμης, ευερεθιστότητας, σύγχυσης, νευρικότητας
- Οφθαλμικά προβλήματα που περιλαμβάνουν θامπή ή μειωμένη όραση, πρησμένα μάτια ή χαλάζιο
- Νέα εμφάνιση ή επιδείνωση καρδιακής ανεπάρκειας, αργός καρδιακός ρυθμός
- Λιποθυμία
- Σπασμοί, νευρικά προβλήματα
- Μία οπή στο έντερο ή αποκλεισμός του εντέρου, στομαχικός πόνος ή κράμπες



- Διόγκωση του παγκρέατός σας (παγκρεατίτιδα)
- Μυκητιασικές λοιμώξεις όπως λοίμωξη από ζυμομύκητες ή μυκητιασική λοίμωξη των νυχιών
- Πνευμονικά προβλήματα (όπως οίδημα)
- Υγρό γύρω από τους πνεύμονες (υπεζωκοτική συλλογή)
- Περιορισμός των αεραγωγών στους πνεύμονες που προκαλεί δυσκολία κατά την αναπνοή
- Φλεγμονώδη επένδυση του πνεύμονα, που προκαλεί οξύ θωρακικό άλγος το οποίο μπορεί να επιδεινώνεται με την αναπνοή (πλευρίτιδα)
- Φυματίωση
- Λοιμώξεις των νεφρών
- Χαμηλός αριθμός αιμοπεταλίων, υψηλός αριθμός λευκοκυττάρων
- Λοιμώξεις του κόλπου
- Αιματολογικές εξετάσεις που δείχνουν ‘αντισώματα’ έναντι του ιδίου του οργανισμού σας .

**Σπάνιες:** ενδέχεται να επηρεάσουν 1 στους 1,000 ανθρώπους

- Ένας τύπος καρκίνου του αίματος (λέμφωμα)
- Το αίμα σας δεν παρέχει αρκετό οξυγόνο στο σώμα σας, κυκλοφορικά προβλήματα όπως στένωση ενός αιμοφόρου αγγείου
- Φλεγμονή της εξωτερικής επιφάνειας του εγκεφάλου (μηνιγγίτιδα)
- Λοιμώξεις λόγω εξασθενημένου ανοσοποιητικού συστήματος
- Λοίμωξη από ηπατίτιδα Β όταν είχατε ηπατίτιδα Β στο παρελθόν
- Φλεγμονή του ήπατος που προκαλείται από ένα πρόβλημα με το ανοσοποιητικό σύστημα (αυτοάνοση ηπατίτιδα)
- Πρόβλημα του ήπατος που προκαλεί κίτρινη χρώση του δέρματος ή των οφθαλμών (ίκτερος)
- Μη φυσιολογική διόγκωση ή ανάπτυξη ιστών
- Σοβαρή αλλεργική αντίδραση που μπορεί να προκαλέσει απώλεια συνείδησης και που μπορεί να είναι απειλητική για τη ζωή (αναφυλακτική καταπληξία)
- Διόγκωση των μικρών αιμοφόρων αγγείων (αγγειίτιδα)
- Διαταραχές του ανοσοποιητικού που ενδέχεται να επηρεάσουν τους πνεύμονες, το δέρμα και τους λεμφαδένες (όπως η σαρκοείδωση)
- Συλλογή ανοσοποιητικών κυττάρων που οφείλεται σε φλεγμονώδη απόκριση (κοκκιοματώδεις αλλοιώσεις)
- Απώλεια ενδιαφέροντος ή συναισθήματος
- Σοβαρά δερματικά προβλήματα όπως τοξική επιδερμική νεκρόλυση, Σύνδρομο Stevens-Johnson και οξεία γενικευμένη εξανθηματική φλυκταίνωση
- Άλλα δερματικά προβλήματα όπως πολύμορφο ερύθημα, φλύκταινες και απολέπιση του δέρματος, ή εκφύματα (δοθιήνωση)
- Σοβαρές διαταραχές του νευρικού συστήματος όπως εγκάρσια μυελίτιδα, νόσος προσομοιάζουσα με σκλήρυνση κατά πλάκας, οπτική νευρίτιδα και σύνδρομο Guillain-Barré
- Φλεγμονή στο μάτι που μπορεί να προκαλέσει αλλαγές στην όραση, συμπεριλαμβανομένης της τύφλωσης
- Υγρό στην εξωτερική επιφάνεια της καρδιάς (περικαρδιακή συλλογή)
- Σοβαρά πνευμονικά προβλήματα (όπως διάμεση πνευμονοπάθεια)
- Μελάνωμα (ένας τύπος καρκίνου του δέρματος)
- Καρκίνος του τραχήλου της μήτρας
- Χαμηλές τιμές στις εξετάσεις αίματος, συμπεριλαμβανομένου του έντονα μειωμένου αριθμού λευκοκυττάρων
- Μικρές κοκκινωπές ή πορφυρές κηλίδες που προκαλούνται από αιμορραγία κάτω από το δέρμα
- Μη φυσιολογικές τιμές πρωτεΐνης αίματος που ονομάζεται ‘‘παράγοντας συμπληρώματος’’ ο οποίος αποτελεί μέρος του ανοσοποιητικού συστήματος.

**Μη γνωστές:** η συχνότητα δεν μπορούν να εκτιμηθούν με βάση τα διαθέσιμα δεδομένα

- Καρκίνος σε παιδιά και ενήλικες
- Ένας σπάνιος καρκίνος του αίματος που προσβάλλει κυρίως εφήβους ή νέους άνδρες (ηπατοσπληνικό λέμφωμα από T-κύτταρα)
- Ηπατική ανεπάρκεια

- Καρκίνωμα κυττάρων Merkel (ένας τύπος καρκίνου του δέρματος)
- Επιδείνωση μιας κατάστασης που ονομάζεται δερματομυοσίτιδα (εμφανιζόμενη ως δερματικό εξάνθημα που συνοδεύει τη μυϊκή αδυναμία)
- Καρδιακή προσβολή
- Προσωρινή απώλεια όρασης κατά τη διάρκεια ή εντός 2 ωρών από την έγχυση
- Λοίμωξη λόγω εμβολίου από ζώντες ιούς εξαιτίας εξασθενημένου ανοσοποιητικού συστήματος.

### **Συμπληρωματικές ανεπιθύμητες ενέργειες σε παιδιά και εφήβους**

Τα παιδιά που έλαβαν infliximab για τη νόσο του Crohn επέδειξαν ορισμένες διαφορές στις ανεπιθύμητες ενέργειες, σε σύγκριση με τους ενήλικες που έλαβαν infliximab για τη νόσο του Crohn. Οι ανεπιθύμητες ενέργειες που εμφανίστηκαν περισσότερο στα παιδιά ήταν: χαμηλός αριθμός ερυθροκυττάρων (αναιμία), αίμα στα κόπρανα, χαμηλά συνολικά επίπεδα λευκοκυττάρων (λευκοπενία), ερυθρότητα ή κοκκίνισμα (αιφνίδιο ερύθημα), ικές λοιμώξεις, χαμηλά επίπεδα λευκοκυττάρων που αντιμετωπίζουν τις λοιμώξεις (ουδετεροπενία), κάταγμα οστού, βακτηριακή λοίμωξη και αλλεργικές αντιδράσεις του αναπνευστικού σωλήνα.

### **Αναφορά ανεπιθύμητων ενεργειών**

Εάν παρατηρήσετε κάποια ανεπιθύμητη ενέργεια, ενημερώστε τον γιατρό, τον φαρμακοποιό ή τον/την νοσοκόμο σας. Αυτό ισχύει και για κάθε πιθανή ανεπιθύμητη ενέργεια που δεν αναφέρεται στο παρόν φύλλο οδηγιών χρήσης. Μπορείτε επίσης να αναφέρετε ανεπιθύμητες ενέργειες απευθείας, μέσω του εθνικού συστήματος αναφοράς που αναγράφεται στο [Παράρτημα V](#). Μέσω της αναφοράς ανεπιθύμητων ενεργειών μπορείτε να βοηθήσετε στη συλλογή περισσότερων πληροφοριών σχετικά με την ασφάλεια του παρόντος φαρμάκου.

## **5. Πώς να φυλάσσετε το Zessly**

Το Zessly θα φυλάσσεται γενικά από τους επαγγελματίες υγείας. Οι λεπτομέρειες φύλαξης σε περίπτωση που τις χρειαστείτε είναι ως ακολούθως:

- Το φάρμακο αυτό πρέπει να φυλάσσεται σε μέρη που δεν το βλέπουν και δεν το φθάνουν τα παιδιά.
- Να μη χρησιμοποιείτε αυτό το φάρμακο μετά την ημερομηνία λήξης που αναφέρεται στην επισήμανση και στο κουτί μετά τη ημερομηνία λήξης «EXP». Η ημερομηνία λήξης είναι η τελευταία ημέρα του μήνα που αναφέρεται εκεί.
- Φυλάσσετε σε ψυγείο (2°C - 8°C).
- Το φάρμακο αυτό μπορεί επίσης να φυλάσσεται στο αρχικό κουτί εκτός ψυγείου, σε μέγιστη θερμοκρασία έως 30°C και για μία μόνο χρονική περίοδο έως 6 μήνες, αλλά όχι πέρα από την αρχική ημερομηνία λήξης. Σε αυτήν την περίπτωση, μην το επιστρέψετε για φύλαξη σε ψυγείο. Αναγράψτε τη νέα ημερομηνία λήξης πάνω στο κουτί, συμπεριλαμβανομένων των στοιχείων ημέρα/μήνας/έτος. Απορρίψτε το φάρμακο αυτό εάν δεν έχει χρησιμοποιηθεί μέχρι τη νέα ημερομηνία λήξης ή μέχρι την ημερομηνία λήξης που είναι τυπωμένη πάνω στο κουτί, ανάλογα με το ποια προηγείται.
- Όταν το Zessly προετοιμάζεται για έγχυση, συνιστάται να χρησιμοποιείται όσο το δυνατόν συντομότερα (εντός 3 ωρών). Ωστόσο, εάν το διάλυμα προετοιμαστεί σε συνθήκες ελεύθερες μικροβίων, μπορεί να φυλάσσεται σε ψυγείο στους 2°C – 8°C για 24 ώρες.
- Να μη χρησιμοποιείτε αυτό το φάρμακο εάν έχει αποχρωματιστεί ή εάν υπάρχουν σωματίδια.

## **6. Περιεχόμενα της συσκευασίας και λοιπές πληροφορίες**

### **Τι περιέχει το Zessly**

- Η δραστική ουσία είναι το infliximab. Κάθε φιαλίδιο περιέχει 100 mg infliximab. Μετά την προετοιμασία κάθε ml περιέχει 10 mg infliximab.
- Τα άλλα συστατικά είναι εξασθενισμένο ηλεκτρικό δινάτριο, ηλεκτρικό οξύ, σακχαρόζη, πολυσορβικό 80.

### **Εμφάνιση του Zessly και περιεχόμενα της συσκευασίας**

Το Zessly διατίθεται ως ένα γυάλινο φιαλίδιο που περιέχει μία κόνη για πυκνό σκεύασμα για παρασκευή διαλύματος προς έγχυση (κόνις για πυκνό σκεύασμα). Η κόνις είναι λευκή.

Το Zessly διατίθεται σε συσκευασίες που περιέχουν 1, 2, 3, 4 ή 5 φιαλίδια. Μπορεί να μην κυκλοφορούν όλες οι συσκευασίες.

### **Κάτοχος Άδειας Κυκλοφορίας**

Sandoz GmbH  
Biochemiestr. 10  
6250 Kundl  
Αυστρία

### **Παρασκευαστής**

Sandoz GmbH  
Biochemiestr. 10  
6336 Langkampfen  
Αυστρία

**Το παρόν φύλλο οδηγιών χρήσης αναθεωρήθηκε για τελευταία φορά στις {MM/EEEE}.**

### **Άλλες πηγές πληροφοριών**

Λεπτομερείς πληροφορίες για το φάρμακο αυτό είναι διαθέσιμες στον δικτυακό τόπο του Ευρωπαϊκού Οργανισμού Φαρμάκων: <http://www.ema.europa.eu>.

---

## **Οι πληροφορίες που ακολουθούν απευθύνονται μόνο σε επαγγελματίες υγείας:**

Στους ασθενείς που λαμβάνουν αγωγή με το infliximab θα πρέπει να δίνεται η κάρτα υπενθύμισης ασθενούς.

### **Οδηγίες χρήσης και χειρισμού – συνθήκες φύλαξης**

Φυλάσσετε σε θερμοκρασία 2°C - 8°C.

Το Zessly μπορεί να φυλάσσεται σε θερμοκρασίες έως 30°C κατά μέγιστο, για μία μόνο χρονική περίοδο έως 6 μήνες, χωρίς όμως να υπερβαίνεται η αρχική ημερομηνία λήξης. Η νέα ημερομηνία λήξης πρέπει να αναγραφεί πάνω στο κουτί. Μετά την απομάκρυνση από το ψυγείο, το Zessly δεν πρέπει να επιστραφεί για φύλαξη στο ψυγείο.

### **Οδηγίες χρήσης και χειρισμού – ανασύσταση, αραιώση και χορήγηση**

Προκειμένου να βελτιωθεί η ιχνηλασιμότητα των βιολογικών φαρμακευτικών προϊόντων, η εμπορική ονομασία και ο αριθμός παρτίδας του χορηγούμενου φαρμακευτικού προϊόντος θα πρέπει να καταγράφονται με σαφήνεια.

1. Υπολογίστε την απαιτούμενη δόση και τον αριθμό φιαλιδίων Zessly που χρειάζονται. Κάθε φιαλίδιο Zessly περιέχει 100 mg infliximab. Υπολογίστε τον συνολικό όγκο ανασυσταθέντος διαλύματος Zessly που απαιτείται.
2. Κάτω από άσηπτες συνθήκες, πραγματοποιήστε την ανασύσταση κάθε φιαλιδίου Zessly με 10 ml ενέσιμου ύδατος, χρησιμοποιώντας σύριγγα με βελόνα 21 gauge (0,8 mm) ή μικρότερη. Βγάλτε το πόμα από το φιαλίδιο και σκουπίστε το επάνω μέρος με βαμβάκι με οινόπνευμα 70%. Βάλτε τη βελόνα της σύριγγας στο φιαλίδιο μέσω του κέντρου του πώματος από καουτσούκ και κατευθύνετε το ενέσιμο ύδωρ προς το γυάλινο τοίχωμα του φιαλιδίου. Ανακατέψτε ελαφρά το διάλυμα περιστρέφοντας το φιαλίδιο μέχρις ότου η λυοφιλοποιημένη σκόνη να διαλυθεί εντελώς. Αποφύγετε την παρατεταμένη ή ισχυρή ανάδευση. ΜΗΝ ΑΝΑΚΙΝΕΙΤΕ. Ο σχηματισμός αφρού στο διάλυμα κατά την ανασύσταση δεν είναι ασυνήθιστος. Αφήστε το ανασυσταθέν διάλυμα να ηρεμήσει επί 5 λεπτά. Εξετάστε ότι το διάλυμα είναι άχρωμο έως ανοιχτό φαιό και οπαλίζον. Το διάλυμα μπορεί να αναπτύξει μερικά λεπτά διανθή σωματίδια, καθώς το infliximab είναι πρωτεΐνη. Μην το χρησιμοποιείτε αν υπάρχουν αδιαφανή σωματίδια, αποχρωματισμός ή άλλα ξένα σωματίδια.
3. Αραιώστε τον συνολικό όγκο της ανασυσταθείσας δόσης διαλύματος Zessly στα 250 ml με διάλυμα χλωριούχου νατρίου 9 mg/ml (0,9%) για έγχυση. Μην αραιώσετε το ανασυσταθέν διάλυμα Zessly με οποιοδήποτε άλλο αραιωτικό μέσο. Η αραιώση μπορεί να επιτευχθεί αφαιρώντας έναν όγκο διαλύματος χλωριούχου νατρίου 9 mg/ml (0,9%) για έγχυση από το γυάλινο φιαλίδιο ή τους σάκους έγχυσης 250 ml, ίσο προς τον όγκο του ανασυσταθέντος Zessly. Προσθέστε αργά τον συνολικό όγκο του ανασυσταθέντος διαλύματος Zessly στο φιαλίδιο έγχυσης 250 ml ή τον σάκο. Ανακατέψτε ελαφρά.
4. Χορηγήστε το διάλυμα για ενδοφλέβια έγχυση σε διάστημα όχι μικρότερο από τον χρόνο έγχυσης που συνιστάται. Χρησιμοποιήστε μόνο σετ έγχυσης με εν σειρά αποστειρωμένο μη πυρετογόνο φίλτρο χαμηλής δέσμευσης των πρωτεϊνών (μέγεθος πόρων 1,2 μm ή μικρότερο). Επειδή δεν υπάρχει συντηρητικό, συνιστάται η χορήγηση του διαλύματος για ενδοφλέβια έγχυση να αρχίζει το συντομότερο δυνατό και μέσα σε 3 ώρες από την ανασύσταση και την αραιώση. Όταν η ανασύσταση και η αραιώση πραγματοποιούνται κάτω από άσηπτες συνθήκες, το διάλυμα για έγχυση Zessly μπορεί να χρησιμοποιηθεί μέσα σε 24 ώρες εάν φυλαχτεί στους 2°C - 8°C. Μην φυλάσσετε οποιαδήποτε ποσότητα του διαλύματος για έγχυση που δεν χρησιμοποιήθηκε για επαναχρησιμοποίηση.

5. Δεν έχουν γίνει φυσικές βιοχημικές μελέτες συμβατότητας για την αξιολόγηση της ταυτόχρονης χορήγησης του Zessly με άλλους παράγοντες. Μην εγχύετε το Zessly ταυτόχρονα στον ίδιο ενδοφλέβιο σωλήνα με άλλους παράγοντες.
6. Εξετάστε οπτικά το Zessly για σωματίδια ή αποχρωματισμό πριν από τη χορήγηση. Μην το χρησιμοποιείτε εάν υπάρχουν φανερά αδιαφανή σωματίδια, αποχρωματισμός ή ξένα σωματίδια.
7. Κάθε αχρησιμοποίητο φαρμακευτικό προϊόν ή υπόλειμμα πρέπει να απορρίπτεται σύμφωνα με τις κατά τόπους ισχύουσες σχετικές διατάξεις.