

BILAG I
PRODUKTRESUMÉ

1. LÆGEMIDLETS NAVN

Zessly 100 mg pulver til koncentrat til infusionsvæske, opløsning

2. KVALITATIV OG KVANTITATIV SAMMENSÆTNING

Hvert hætteglas indeholder 100 mg infliximab. Infliximab er et kimerisk monoklonalt human-murin IgG1-antistof fremstillet i ovarieceller fra kinesiske hamstre (Chinese Hamster Ovary, CHO) ved rekombinant DNA-teknologi. Efter rekonstitution indeholder hver ml 10 mg infliximab.

Alle hjælpestoffer er anført under pkt. 6.1.

Hjælpestof, som behandleren skal være opmærksom på

Hvert hætteglas indeholder 0,5 mg polysorbat 80 (E 433), se pkt. 4.4 for at få yderligere oplysninger.

3. LÆGEMIDDELFORM

Pulver til koncentrat til infusionsvæske, opløsning (pulver til koncentrat)

Pulveret er frysetørrede, hvide pellets.

4. KLINISKE OPLYSNINGER

4.1 Terapeutiske indikationer

Reumatoid arthritis

Zessly, i kombination med methotrexat, er indiceret til reduktion af sygdomstegn og symptomer samt forbedring af fysisk funktionsevne hos:

- voksne patienter med aktiv sygdom, når responset til sygdomsmodulerende antireumatiske lægemidler (DMARDs), inklusive methotrexat, har været utilstrækkeligt.
- voksne patienter med alvorlig, aktiv og progressiv sygdom, der ikke tidligere er behandlet med methotrexat eller andre DMARD.

I disse patientpopulationer er en reduktion i hastigheden af progressionen af ledske, målt ved røntgen, blevet påvist (se pkt. 5.1).

Crohns sygdom, voksne

Zessly er indiceret til:

- behandling af moderat til svært aktiv Crohns sygdom hos voksne patienter, som ikke har responderet på trods af en fuldstændig og adækvat behandling med et kortikosteroid og/eller et immunsuppressivum, eller som er intolerante over for eller har kliniske kontraindikationer for sådanne behandlinger.
- behandling af fistulerende, aktiv Crohns sygdom hos voksne patienter, som ikke har responderet på trods af en fuldstændig og adækvat behandlingsperiode med konventionel behandling (inklusive antibiotika, drænage og immunsuppressiv behandling).

Crohns sygdom, børn

Zessly er indiceret til behandling af svær, aktiv Crohns sygdom hos børn og unge i alderen 6 til 17 år, som ikke har responderet på konventionel behandling inklusive kortikosteroid, immunmodulator og primær ernæringsbehandling, eller som er intolerante over for eller hvor der er kontraindikationer mod

sådanne behandlinger. Infliximab er kun blevet undersøgt i kombination med konventionel immunsuppressiv behandling.

Colitis ulcerosa

Zessly er indiceret til behandling af moderat til svær, aktiv colitis ulcerosa hos voksne patienter, som har haft utilstrækkelig respons af konventionel behandling inklusive kortikosteroider og 6-mercaptopurin (6-MP) eller azathioprin (AZA), eller som er intolerante over for eller har kliniske kontraindikationer for sådanne behandlinger.

Colitis ulcerosa, børn

Zessly er indiceret til behandling af svær, aktiv colitis ulcerosa hos børn og unge i alderen 6 til 17 år, som har responderet utilstrækkeligt på konventionel behandling, inklusive kortikosteroider og 6-MP eller AZA, eller som er intolerante over for eller hvor der er kontraindikationer mod disse behandlinger.

Ankyloserende spondylitis

Zessly er indiceret til behandling af svær, aktiv ankyloserende spondylitis hos voksne patienter, som har responderet utilstrækkeligt på konventionel behandling.

Psoriasis arthritis

Zessly er indiceret til behandling af aktiv og progressiv psoriasis arthritis hos voksne patienter, hvor respons på tidligere DMARD-behandling har været utilstrækkelig.

Zessly bør administreres:

- i kombination med methotrexat
- eller alene hos patienter, der udviser intolerance over for methotrexat, eller for hvem methotrexat er kontraindiceret

Det er blevet påvist, at infliximab fremmer fysisk funktion hos patienter med psoriasis arthritis samt reducerer udviklingshastigheden af perifere ledskader målt med røntgen hos patienter med polyartikulære symmetriske undertyper af sygdommen (se pkt. 5.1).

Psoriasis

Zessly er indiceret til behandling af moderat til svær plaque psoriasis hos voksne patienter, som ikke responderede på, eller som har en kontraindikation for eller som ikke tåler anden systemisk behandling inklusive ciclosporin, methotrexat eller PUVA (se pkt. 5.1).

4.2 Dosering og administration

Behandling med Zessly skal initieres og holdes under opsyn af kvalificerede læger med erfaring i diagnostik og behandling af reumatoid arthritis, inflammatoriske tarmsygdomme, ankyloserende spondylitis, psoriasis arthritis eller psoriasis. Zessly administreres intravenøst. Zessly-infusioner skal administreres af kvalificeret sundhedspersonale, som er trænet i at detektere infusionsrelaterede problemer. Indlægssedlen og patientinformationskortet skal gives til patienter, som behandles med Zessly.

Under Zesslybehandling bør anden samtidig behandling såsom kortikosteroider og immunsuppressiva optimeres.

Dosering

Voksne (≥ 18 år)

Reumatoid arthritis

Intravenøs infusion med 3 mg/kg efterfulgt af yderligere infusionsdoser på 3 mg/kg 2 og 6 uger efter den første infusion, og herefter hver 8. uge.

Zessly skal anvendes sammen med methotrexat.

Eksisterende resultater tyder på, at det kliniske respons sædvanligvis nås inden for 12 ugers behandling. Hvis en patient får en utilstrækkelig respons eller mangler respons efter denne periode, kan det overvejes at øge dosis trinvis med ca. 1,5 mg/kg op til et maksimum på 7,5 mg/kg hver 8. uge. Alternativt kan administration af 3 mg/kg så ofte som hver 4 uge overvejes. Hvis der opnås tilstrækkelig respons, bør patienten fortsætte på den valgte dosis eller doseringsfrekvens. Fortsat behandling bør revurderes nøje hos patienter, som ikke viser tegn på klinisk effekt inden for de første 12 ugers behandling eller efter dosisjustering.

Moderat til svært aktiv Crohns sygdom

5 mg/kg indgivet som en intravenøs infusion efterfulgt af en yderligere 5 mg/kg infusion 2 uger efter den første infusion. Hvis patienten ikke responderer efter 2 doser, bør der ikke behandles yderligere med infliximab. Eksisterende resultater støtter ikke fortsat infliximab-behandling hos patienter, der ikke responderer inden for 6 uger efter den første infusion.

Hos responderende patienter er der følgende forskellige strategier for fortsat behandling:

- Vedligeholdelsesbehandling: Yderligere infusionsdosis på 5 mg/kg 6 uger efter den første dosis, efterfulgt af infusionsdoser hver 8. uge eller
- Fornyet administration: Doser på 5 mg/kg, hvis sygdomstegn og symptomer på sygdommen kommer igen (se 'Fornyet administration' nedenfor samt pkt. 4.4).

Selvom sammenlignende resultater mangler, indikerer begrænsede data hos patienter, der initialt responderede på 5 mg/kg, men som mistede respons, at nogle patienter kan genvinde respons med dosisoptrapning (se pkt. 5.1). Fortsat behandling bør nøje genovervejes hos patienter, der ikke viser tegn på terapeutisk fordel efter dosisjustering.

Fistulerende, aktiv Crohns sygdom

5 mg/kg indgivet som en intravenøs infusion følges op med yderligere infusioner på 5 mg/kg, 2 og 6 uger efter den første infusion. Hvis en patient ikke responderer efter 3 doser, bør der ikke gives yderligere behandling med infliximab.

Hos responderende patienter, er de alternative strategier for fortsat behandling:

- Vedligeholdelse: Yderligere infusionsdoser på 5 mg/kg hver 8. uge eller
- Fornyet administration: Doser på 5 mg/kg, hvis sygdomstegn og symptomer på sygdommen kommer igen, efterfulgt af infusionsdoser på 5 mg/kg hver 8. uge (se "Fornyet administration" nedenfor samt pkt. 4.4).

Selvom sammenlignende resultater mangler, indikerer begrænsede data hos patienter, der initialt responderede på 5 mg/kg, men som mistede respons, at nogle patienter kan genvinde respons med dosisoptrapning (se pkt. 5.1). Fortsat behandling bør nøje genovervejes hos patienter, der ikke viser tegn på terapeutisk fordel efter dosisjustering.

I Crohns sygdom er erfaring med fornyet administration efter genopdukkende sygdomstegn og symptomer begrænset, og sammenlignende data vedrørende gavn *versus* risici på de forskellige strategier savnes.

Colitis ulcerosa

Intravenøs infusion med 5 mg/kg efterfulgt af yderligere infusionsdoser på 5 mg/kg, 2 og 6 uger efter den første infusion, og herefter hver 8. uge.

Eksisterende resultater tyder på, at det kliniske respons sædvanligvis opnås inden for 14 ugers behandling, svarende til tre doser. Fortsat behandling bør revurderes nøje hos patienter, som ikke viser tegn på terapeutisk effekt inden for denne periode.

Ankyloserende spondylitis

5 mg/kg givet som en intravenøs infusion efterfulgt af yderligere infusionsdoser på 5 mg/kg, 2 og 6 uger efter den første infusion, herefter hver 6. til 8. uge. Hvis en patient ikke responderer ved uge 6 (det vil sige efter 2 doser), bør der ikke gives yderligere behandling med infliximab.

Psoriasis arthritis

5 mg/kg givet som en intravenøs infusion efterfulgt af yderligere infusionsdoser på 5 mg/kg, 2 og 6 uger efter den første infusion, herefter hver 8. uge.

Psoriasis

5 mg/kg givet som en intravenøs infusion efterfulgt af yderligere infusionsdoser på 5 mg/kg 2 og 6 uger efter den første infusion, herefter hver 8. uge. Hvis en patient ikke viser respons efter 14 uger (det vil sige efter 4 doser), bør der ikke gives yderligere behandling med infliximab.

Fornyet administration ved Crohns sygdom og reumatoid arthritis

Hvis tegn og symptomer på sygdom vender tilbage, kan Zessly indgives på ny inden for 16 uger efter den seneste infusion. I kliniske studier har forsinkede overfølsomhedsreaktioner været usædvanlige og er forekommet efter infliximab-fri perioder på mindre end 1 år (se pkt. 4.4 og 4.8). Sikkerhed og effekt ved fornyet administration efter en infliximab-fri periode på over 16 uger er ikke kendt. Dette gælder både for patienter med Crohns sygdom og patienter med reumatoid arthritis.

Fornyet administration ved colitis ulcerosa

Sikkerhed og effekt ved fornyet administration, udover hver 8. uge, er ikke vist (se pkt. 4.4 og 4.8).

Fornyet administration ved ankyloserende spondylitis

Sikkerhed og effekt ved fornyet administration, udover hver 6. til 8. uge, er ikke vist (se pkt. 4.4 og 4.8).

Fornyet administration ved psoriasis arthritis

Sikkerhed og effekt ved fornyet administration, udover hver 8. uge, er ikke vist (se pkt. 4.4 og 4.8).

Fornyet administration ved psoriasis

Begrænset erfaring fra fornyet administration med en enkelt infliximab dosis ved psoriasis efter et interval på 20 uger tyder på nedsat effekt og en højere incidens af lette til moderate infusionsreaktioner sammenlignet med det initiale induktionsregime (se pkt. 5.1).

Begrænset erfaring ved gentagelse af induktionsbehandling ved genbehandling efter opblussen af sygdom tyder på en højere hyppighed af infusionsreaktioner, inklusive alvorlige reaktioner, sammenlignet med 8-uges vedligeholdelsesbehandling (se pkt. 4.8).

Fornyset administration på tværs af indikationer

Hvis vedligeholdelsesbehandling afbrydes, og der er behov for genstart af behandlingen, anbefales det ikke at gentage induktionsbehandlingen (se pkt. 4.8). I denne situation bør Zessly initieres igen som en enkelt dosis efterfulgt af vedligeholdelsesdoser som anbefalet ovenfor.

Særlige populationer

Ældre

Der er ikke udført specifikke studier af infliximab hos ældre patienter. Der er ikke iagttaget større aldersrelaterede forskelle i clearance eller fordelingsvolumen i kliniske studier. Dosisjustering er ikke påkrævet (se pkt. 5.2). Se pkt. 4.4 og 4.8 for mere information omkring sikkerhed ved brug af infliximab hos ældre patienter.

Nedsat nyre- og/eller leverfunktion

Infliximab er ikke undersøgt hos denne patientpopulation. Der kan ikke gives nogen anbefalinger vedrørende dosering (se pkt. 5.2).

Pædiatrisk population

Crohns sygdom (6 til 17 år)

5 mg/kg gives som en intravenøs infusion efterfulgt af yderligere 5 mg/kg infusionsdoser 2 og 6 uger efter den første infusion, derefter hver 8. uge. De tilgængelige data understøtter ikke yderligere infliximab-behandling af børn og unge, som ikke responderer inden for de første 10 ugers behandling (se pkt. 5.1).

For nogle patienter kan det være nødvendigt med et kortere doseringsinterval for at opretholde den kliniske fordel, mens det for andre kan være tilstrækkeligt med et længere doseringsinterval. Patienter, for hvem doseringsintervallet er afkortet til under 8 uger, kan have større risiko for bivirkninger. Fortsat behandling med forkortet interval bør overvejes grundigt hos patienter, som ikke viser tegn på øget terapeutisk fordel efter ændring af doseringsintervallet.

Infliximabs sikkerhed og virkning hos børn under 6 år med Crohns sygdom er ikke undersøgt. De foreliggende farmakokinetiske data er beskrevet i pkt. 5.2, men der kan ikke gives nogen anbefalinger vedrørende dosering for børn under 6 år.

Colitis ulcerosa (6 til 17 år)

5 mg/kg som intravenøs infusion efterfulgt af yderligere 5 mg/kg, 2 og 6 uger efter den første infusion, derefter hver 8. uge. De tilgængelige data understøtter ikke yderligere infliximab-behandling hos pædiatriske patienter, som ikke responderer inden for de første 8 ugers behandling (se pkt. 5.1).

Infliximabs sikkerhed og virkning hos børn under 6 år med colitis ulcerosa er ikke klarlagt. De foreliggende farmakokinetiske data er beskrevet i pkt. 5.2, men der kan ikke gives nogen anbefalinger vedrørende dosering.

Psoriasis

Infliximabs sikkerhed og virkning hos børn og unge under 18 år for indikationen psoriasis er ikke klarlagt. De foreliggende data er beskrevet i pkt. 5.2, men der kan ikke gives nogen anbefalinger vedrørende dosering.

Juvenil idiopatisk arthritis, psoriasis arthritis og ankyloserende spondylitis

Infliximabs sikkerhed og virkning hos børn og unge under 18 år for indikationerne juvenil idiopatisk arthritis, psoriasis arthritis og ankyloserende spondylitis er ikke klarlagt. De foreliggende data er beskrevet i pkt. 5.2, men der kan ikke gives nogen anbefalinger vedrørende dosering.

Juvenil reumatoid arthritis

Infliximabs sikkerhed og virkning hos børn og unge under 18 år for indikationen juvenil reumatoid arthritis er ikke klarlagt. De foreliggende data er beskrevet under pkt. 4.8 og 5.2, men der kan ikke gives nogen anbefalinger vedrørende dosering.

Administration

Zessly skal administreres intravenøst over en 2-timers periode. Alle patienter, der har fået Zessly, skal observeres i mindst 1-2 timer efter infusionen for akutte infusionsrelaterede reaktioner. Nødudstyr såsom adrenalin, antihistaminer, kortikosteroider, tungeholder og Rubens ballon skal være tilgængeligt. Patienter kan præmedicineres med fx et antihistamin, hydrocortison og/eller paracetamol og infusionshastigheden reduceres for at nedsætte risikoen for infusionsrelaterede reaktioner, især hvis infusionsrelaterede reaktioner er set tidligere (se pkt. 4.4).

Kortere infusionstid ved indikationer hos voksne

Hos nøje udvalgte voksne patienter, som har tålt mindst 3 initiale 2-timers infusioner med Zessly (induktionsfase) og får vedligeholdelsesterapi, kan det overvejes at indgive de efterfølgende infusioner over en periode på ikke mindre end 1 time. Hvis der opstår en infusionsreaktion i forbindelse med den forkortede infusionstid, kan en langsommere infusionshastighed overvejes ved fremtidige infusioner, hvis behandlingen skal fortsættes. Kortere infusionstid ved doser > 6 mg/kg er ikke blevet undersøgt (se pkt. 4.8).

For instruktioner vedrørende tilberedning og administration, se pkt. 6.6.

4.3 Kontraindikationer

Overfølsomhed over for det aktive stof, over for andre murine proteiner eller over for et eller flere af hjælpestofferne anført i pkt. 6.1.

Patienter med tuberkulose eller andre alvorlige infektioner såsom sepsis, abscesser og opportunistiske infektioner (se pkt. 4.4).

Patienter med moderat eller svær hjerteinsufficiens (NYHA funktionsklasse III/IV) (se pkt. 4.4 og 4.8).

4.4 Særlige advarsler og forsigtighedsregler vedrørende brugen

Sporbarhed

For at forbedre sporbarheden af biologiske lægemidler skal det administrerede produkts navn og batchnummer tydeligt registreres.

Infusionsreaktioner og overfølsomhed

Infliximab har været forbundet med akutte infusionsrelaterede reaktioner, omfattende anafylaktisk shock samt forsinkede overfølsomhedsreaktioner (se pkt. 4.8).

Akutte infusionsreaktioner inklusive anafylaktiske reaktioner kan opstå under (inden for sekunder) eller få timer efter infusionen. Hvis akutte infusionsreaktioner opstår, skal infusionen afbrydes

øjeblikkeligt. Nødudstyr såsom adrenalin, antihistaminer, kortikosteroider, tungeholder og Rubens ballon skal være tilgængelige. Patienter kan forbehandles med for eksempel et antihistamin, hydrokortison og/eller paracetamol, for at forebygge lette og forbigående reaktioner.

Antistoffer over for infliximab kan udvikles og har været forbundet med en øget frekvens af infusionsreaktioner. En lille del af infusionsreaktionerne var alvorlige allergiske reaktioner. En sammenhæng mellem udvikling af antistoffer over for infliximab og reduceret varighed af respons er også blevet observeret. Samtidig administration af immunmodulatorer er blevet forbundet med en lavere hyppighed af antistoffer over for infliximab og en reduktion i frekvensen af infusionsreaktioner. Effekten af samtidig behandling med immunmodulatorer var mere udtalt hos patienter behandlet periodevist i forhold til patienter i vedligeholdelsesbehandling. Patienter, der får seponeret immunsuppressiva før eller under infliximabbehandling, har større risiko for at udvikle disse antistoffer. Antistoffer over for infliximab kan ikke altid påvises i serumprøver. Hvis alvorlige reaktioner opstår, skal symptomatisk behandling gives, og der må ikke gives yderligere Zessly-infusioner (se pkt. 4.8).

I kliniske studier har forsinkede overfølsomhedsreaktioner været rapporteret. Eksisterende resultater tyder på en øget risiko for forsinket overfølsomhed ved længerevarende infliximab-fri periode. Patienter bør rådes til at søge øjeblikkelig lægehjælp, hvis de oplever en forsinket bivirkning (se pkt. 4.8). Hvis patienter genbehandles efter en længere periode, skal de følges nøje vedrørende tegn og symptomer på forsinket overfølsomhed.

Infektioner

Patienter skal følges tæt for infektioner, inklusive tuberkulose før, under og efter behandling med Zessly. Da eliminationen af infliximab kan tage op til 6 måneder, bør monitorering fortsættes i denne periode. Behandling med Zessly må ikke fortsættes, hvis en patient udvikler en alvorlig infektion eller sepsis.

Forsigtighed bør udvises, når brug af Zessly overvejes hos patienter med kronisk infektion eller med en sygdomshistorie med tilbagevendende infektioner, inklusive samtidig behandling med immunsuppressive lægemidler. Patienter bør informeres efter behov og undgå at blive udsat for potentielle risikofaktorer for infektion.

Tumor nekrose faktor alfa (TNF_{α}) frembringer betændelse og modulerer cellulært immunrespons. Eksperimentelle data viser, at TNF_{α} er afgørende for at bekæmpe intracellulære infektioner. Klinisk erfaring viser, at modtagerens forsvar mod infektion er nedsat hos nogle patienter behandlet med infliximab.

Vær opmærksom på, at suppression af TNF_{α} kan maskere symptomer på infektion såsom feber. Tidlig erkendelse af atypiske kliniske forekomster af alvorlige infektioner og typiske kliniske forekomster af sjældne og usædvanlige infektioner er afgørende, for at begrænse forsinkelse i diagnosticering og behandling.

Patienter, som tager TNF -blokkere, er mere modtagelige for alvorlige infektioner.

Tuberkulose, bakterieinfektioner, inklusive sepsis og pneumoni, invasive svampeinfektioner, virale infektioner og andre opportunistiske infektioner er set hos patienter behandlet med infliximab. Nogle af disse infektioner har været letale; de opportunistiske infektioner, der oftest er set med en mortalitetsrate $> 5\%$, indbefatter pneumocystose, candidiasis, listeriose og aspergillose.

Patienter, som udvikler en ny infektion, imens de er under behandling med Zessly, bør monitoreres tæt og gennemgå en komplet diagnostisk evaluering. Behandling med Zessly bør seponeres, hvis en patient udvikler en ny alvorlig infektion eller sepsis, og passende antimikrobiel eller antimykotisk behandling bør initieres, indtil infektionen er under kontrol.

Tuberkulose

Der er set tilfælde af aktiv tuberkulose hos patienter behandlet med infliximab. Det bør bemærkes, at i størstedelen af disse tilfælde var der tale om tuberkulose med ekstrapulmonal placering i form af enten lokal eller dissemineret sygdom.

Før initiering af behandling med Zessly skal alle patienter vurderes for både aktiv og inaktiv ("latent") tuberkulose. Denne vurdering skal omfatte en detaljeret anamnese vedrørende eventuel tidligere tuberkulose eller mulig tidligere kontakt med personer med tuberkulose samt tidligere og/eller nuværende immunsuppressiv behandling. Passende screeningundersøgelser (fx tuberkulintest, røntgen af thorax og/eller *Interferon Gamma Release Assay*) bør udføres hos alle patienter (lokale vejledninger kan være gældende). Det anbefales, at udførelsen af disse undersøgelser registreres på patientens informationskort. Opmærksomheden henledes på risikoen for falsk negative resultater af tuberkulin testen, især hos patienter, der er alvorligt syge eller immunsupprimerede.

Ved aktiv tuberkulose, må Zesslybehandling ikke påbegyndes (se pkt. 4.3).

Hvis latent tuberkulose er under mistanke, bør en læge med ekspertise i behandling af tuberkulose konsulteres. I alle situationer beskrevet nedenfor bør benefit/risk-balancen af Zesslybehandling vurderes meget nøje.

Hvis inaktiv ("latent") tuberkulose diagnosticeres, skal behandling for latent tuberkulose påbegyndes med behandling mod tuberkulose før initiering af Zesslybehandling i henhold til lokale vejledninger.

Hos patienter, der har adskillige eller signifikante risikofaktorer for tuberkulose og har en negativ test for latent tuberkulose, bør anti-tuberkulosebehandling overvejes før initieringen af Zessly.

Anvendelsen af anti-tuberkulosebehandling bør også overvejes før initieringen af Zessly hos patienter med en tidligere sygdomshistorie med latent eller aktiv tuberkulose, hos hvem et passende behandlingsprogram ikke kan bekræftes.

Der er rapporteret om enkelte tilfælde af aktiv tuberkulose under og efter behandling for latent tuberkulose hos patienter i behandling med infliximab.

Alle patienter skal informeres om at søge læge, hvis sygdomstegn/symptomer, der tyder på tuberkulose (fx vedvarende hoste, skranten/vægttab, let feber), forekommer under eller efter Zesslybehandling.

Invasive svampeinfektioner

Hos patienter behandlet med Zessly bør en invasiv svampeinfektion såsom aspergillose, candidiasis, pneumocystose, histoplasmose, kokcidiodomykose eller blastomykose mistænkes, hvis en alvorlig systemisk sygdom udvikles, og en læge med ekspertise i diagnosticering og behandling af invasive svampeinfektioner bør konsulteres på et tidligt stadie, når disse patienter undersøges. Invasive svampeinfektioner kan være disseminerede snarere end lokale sygdomme, og test for tilstedeværelse af antigen og antistof kan være negativ hos nogle patienter med aktiv infektion. Relevant empirisk antifungal behandling bør overvejes under diagnosticeringen, idet der både tages hensyn til risikoen ved alvorlig svampeinfektion og risikoen ved antifungal behandling.

Hos patienter, der har boet i eller rejst til områder, hvor invasive svampeinfektioner såsom histoplasmose, kokcidiodomykose eller blastomykose er endemiske, skal fordele og risici ved Zesslybehandling overvejes omhyggeligt, før Zesslybehandling initieres.

Fistulerende Crohns sygdom

Patienter med fistulerende Crohns sygdom med akut pusdannende fistler må ikke påbegynde Zesslybehandling, før en kilde til mulig infektion, specielt abscesser, er blevet udelukket (se pkt. 4.3).

Reaktivering af hepatitis B (HBV)

Reaktivering af hepatitis B er forekommet hos patienter, der fik en TNF-antagonist inklusive infliximab, og som var kroniske bærere af dette virus. Nogle tilfælde har haft dødelig udgang.

Før behandlingen med Zessly påbegyndes, skal patienten testes for HBV-infektion. Hos patienter med positiv test for HBV-infektion, anbefales det at rådføre sig med en læge med erfaring i behandling af hepatitis B. Bærere af HBV, hvor behandling med Zessly er nødvendig, skal følges nøje under behandlingen og i adskillige måneder efter afslutning af behandlingen for at registrere tegn og symptomer på aktiv HBV-infektion. Der er ikke tilgængelige data om antiviral behandling profylaktisk mod HBV-reaktivering i forbindelse med TNF-antagonist-behandling hos patienter, som er bærere af HBV. Zessly bør seponeres hos patienter, hvor HBV reaktiveres, og effektiv antiviral behandling med passende understøttende behandling bør igangsættes.

Lever- og galdevejshændelser

Tilfælde af gulsot og ikke-infektøs hepatitis, nogle med tegn på autoimmun hepatitis, er set efter markedsføring af infliximab. Isolerede tilfælde af leversvigt resulterende i levertransplantation eller dødsfald er forekommet. Patienter med symptomer eller tegn på nedsat leverfunktion bør undersøges for tegn på leverskade. Hvis der opstår gulsot og/eller ALAT-forhøjelser ≥ 5 gange øvre grænse af normalområdet, bør Zessly seponeres, og et omhyggeligt studie af hændelsen bør foretages.

Samtidig administration af TNF-alfahæmmer og anakinra

Der blev observeret alvorlige infektioner og neutropeni i kliniske studier ved samtidig anvendelse af anakinra og et andet TNF α -blokerende middel, etanercept, uden nogen øget klinisk fordel sammenlignet med etanercept indgivet alene. Grundet egenskaberne af bivirkningerne set ved kombinationsbehandlingen med etanercept og anakinra, kan lignende toksiciteter muligvis forekomme ved kombination af anakinra med andre TNF α -blokerende midler. Derfor kan kombination af Zessly og anakinra ikke anbefales.

Samtidig administration af TNF-alfahæmmer og abatacept

Samtidig anvendelse af TNF-alfahæmmere og abatacept har i kliniske studier været forbundet med en øget risiko for infektioner, inklusive alvorlige infektioner, uden en øget klinisk fordel, sammenlignet med TNF-hæmmere alene. Kombinationen af Zessly og abatacept anbefales ikke.

Samtidig administration af anden biologisk behandling

Der foreligger ikke tilstrækkelig information om samtidig brug af infliximab og andre biologiske lægemidler til behandling af de samme lidelser som infliximab. Samtidig brug af infliximab og disse biologiske lægemidler anbefales ikke på grund af øget risiko for infektioner og andre potentielle farmakologiske interaktioner.

Skift mellem biologiske DMARDS

Der bør udvises forsigtighed, og patienterne skal fortsat monitoreres, ved skift fra et biologisk lægemiddel til et andet, da overlappende biologisk aktivitet kan øge risikoen for bivirkninger yderligere, herunder for infektioner.

Vaccinationer

Det anbefales, at patienterne, om muligt, bringes up to date med alle vaccinationer i overensstemmelse med gældende vaccinationsvejledninger før initiering af behandling med infliximab. Patienter, der får infliximab, kan få vaccinationer samtidigt, med undtagelse af levende vacciner (se pkt. 4.5 og 4.6).

I en undergruppe med 90 voksne patienter med reumatoid arthritis fra studie 2 kom en tilsvarende andel af patienterne i hver behandlingsgruppe (methotrexat plus: placebo [n = 17], 3 mg/kg [n=27] eller 6 mg/kg infliximab [n = 46]) op på en effektiv fordobling i titer med en polyvalent pneumokokvaccine, som indikerer, at infliximab ikke påvirkede det T-celle uafhængige humorale immunrespons. Studier fra den publicerede litteratur i forskellige indikationer (fx reumatoid arthritis, psoriasis, Crohns sygdom) tyder dog på, at ikke-levende vacciner givet under anti-TNF-behandling, herunder infliximab, kan fremkalde et lavere immunrespons end hos patienter, der ikke får anti-TNF-behandling.

Levende vacciner/terapeutiske smitstoffer

Hos patienter, der får anti-TNF-behandling er der utilstrækkelige data vedrørende respons på vaccinationer med levende vacciner og vedrørende sekundær overførsel af infektion forårsaget af levende vacciner. Anvendelse af levende vacciner kan medføre kliniske infektioner herunder disseminerede infektioner. Samtidig administration af levende vacciner og Zessly frarådes.

Spædbørn eksponeret i uterus

Hos spædbørn, der i uterus er blevet eksponeret for infliximab, er der rapporteret om letalt udfald på grund af dissemineret infektion forårsaget af Calmette-Guérins bakterie (BCG) efter administration af BCG-vaccine efter fødslen. Det tilrådes at vente 12 måneder efter fødslen før administration af levende vacciner til spædbørn, der har været eksponeret for infliximab i uterus. Hvis der ikke kan påvises en serumkoncentration af infliximab hos spædbørn, eller hvis administration af infliximab var begrænset til første trimester af graviditeten, kan administration af en levende vaccine eventuelt overvejes på et tidligere tidspunkt, hvis der er en klar klinisk fordel for det enkelte spædbarn (se pkt. 4.6).

Spædbørn eksponeret via modermælk

Det frarådes at administrere en levende vaccine til et spædbarn, der ammes, mens moderen får infliximab, medmindre der ikke kan påvises en serumkoncentration af infliximab hos spædbarnet (se pkt. 4.6).

Terapeutiske smitstoffer

Anden anvendelse af terapeutiske smitstoffer såsom levende svækkede bakterier (fx instillation af BCG i blæren ved behandling af cancer) kan medføre kliniske infektioner herunder disseminerede infektioner. Terapeutiske smitstoffer bør ikke gives samtidig med Zessly.

Autoimmune processer

Den relative mangel på TNF_{α} som følge af anti-TNF-behandling kan medføre initiering af en autoimmun proces. Hvis en patient udvikler symptomer, der viser tegn på et lupus-lignende syndrom efter behandling med Zessly og er positiv over for antistoffer mod dobbeltstrengt DNA, må behandling med Zessly ikke fortsættes (se pkt. 4.8).

Neurologiske lidelser

Brug af TNF-blokerende midler, inklusive infliximab har været forbundet med tilfælde af frembrud af eller forværring af kliniske symptomer og/eller radiografiske tegn på demyeliniseringsforstyrrelser i centralnervesystemet, inklusive dissemineret sklerose og perifere demyeliniseringsforstyrrelser, inklusive Guillain-Barré syndrom. Hos patienter med allerede eksisterende eller nyligt opståede demyeliniseringssygdomme skal vurdering af forventet gavn og risiko ved anti-TNF-behandlingen overvejes omhyggeligt før initiering af behandling med Zessly. Det bør overvejes at afbryde Zessly-behandlingen, hvis disse forstyrrelser fortsætter.

Maligne og lymfoproliferative sygdomme

I de kontrollerede dele af kliniske studier med TNF-blokerende midler er der set flere maligne tilfælde, inklusive lymfom, blandt patienter, som fik en TNF-blokker sammenlignet med patienter i kontrolgruppen. Under kliniske studier med infliximab over alle godkendte indikationer var forekomsten af lymfom hos infliximab-behandlede patienter højere end forventet i den generelle befolkningsgruppe, men forekomsten af lymfom var sjælden. Efter markedsføring er der set tilfælde af leukæmi hos patienter, der er behandlet med en TNF-antagonist. Der er en øget baggrundsrisiko for lymfomer og leukæmi hos reumatoid arthritis patienter med længerevarende, højaktiv inflammatorisk sygdom, hvilket vanskeliggør risikovurderingen.

I et uddybende klinisk studie, der vurderede anvendelsen af infliximab hos patienter med moderat til svær kronisk obstruktiv lungesygdom (COPD), blev der rapporteret flere maligne sygdomme hos patienter behandlet med infliximab sammenlignet med kontrolpatienter. Alle patienter havde tidligere røget meget. Forsigtighed bør udvises hos patienter med øget risiko for maligne sygdomme på grund af kraftig rygning, når TNF-blokerende behandling overvejes.

Med den nuværende viden kan en mulig risiko for udvikling af lymfomer eller andre maligne sygdomme hos patienter behandlet med et TNF-blokerende middel ikke udelukkes (se pkt. 4.8). Når TNF-blokerende behandling overvejes bør forsigtighed udvises hos patienter med en fortid med maligne sygdomme, eller når fortsat behandling overvejes hos patienter, der udvikler maligne sygdomme.

Forsigtighed bør også udvises hos patienter med psoriasis og tidligere ekstensiv immunsupprimerende behandling eller forlænget PUVA behandling.

Efter markedsføring er der set maligniteter, hvoraf nogle har været letale, hos børn, unge og unge voksne (op til 22 år), som er behandlet med TNF-blokerende midler (behandlingsstart før 18-års alderen), heriblandt infliximab. Omtrent halvdelen af tilfældene var lymfomer. De andre tilfælde repræsenterede en variation af forskellige maligniteter inklusive sjældne maligniteter, som oftest associeret med immunsuppression. En risiko for udvikling af maligniteter hos patienter behandlet med TNF-blokkere kan ikke udelukkes.

Efter markedsføring har tilfælde af hepatosplenisk T-celle-lymfom (HSTCL) været rapporteret hos patienter behandlet med TNF-blokerende lægemidler inklusive infliximab. Denne sjældne type af T-celle-lymfom har et meget aggressivt sygdomsforløb og er sædvanligvis fatal. Næsten alle disse patienter havde fået behandling med AZA eller 6-MP samtidig med eller umiddelbart før TNF-blokerende behandling. Hos patienter, som fik infliximab, er langt de fleste tilfælde forekommet hos patienter med Crohns sygdom eller colitis ulcerosa, og de fleste blev rapporteret hos unge og unge voksne mænd. Den potentielle risiko ved kombinationen af AZA eller 6-MP og Zessly bør overvejes omhyggeligt. En risiko for udvikling af hepatosplenisk T-celle-lymfom hos patienter, der bliver behandlet med infliximab, kan ikke udelukkes (se pkt. 4.8).

Der er rapporteret om melanom og Merkelcellekarcinom hos patienter, der har fået TNF-blokerende behandling, herunder infliximab (se pkt. 4.8). Periodisk undersøgelse af huden anbefales hos patienter, især hos patienter med risikofaktorer for hudcancer.

I et populationsbaseret, retrospektivt kohortestudie med data fra nationale svenske sundhedsregistre sås en øget incidens af livmoderhalskræft hos kvinder med reumatoid artrit, som var blevet behandlet med infliximab, sammenlignet med patienter, der var naive i forhold til biologiske lægemidler, eller befolkningen generelt, inklusive kvinder over 60 år. Periodisk screening bør fortsætte hos kvinder, der er blevet behandlet med Zessly, inklusive kvinder over 60 år.

Alle patienter med colitis ulcerosa, som har forhøjet risiko for dysplasi eller colon cancer (for eksempel patienter med langvarig colitis ulcerosa eller primær sklerotisk cholangitis), eller som tidligere har haft dysplasi eller colon cancer, bør screenes for dysplasi med regelmæssige intervaller før behandling og under deres sygdomsforløb. Denne vurdering bør inkludere koloskopi og biopsier ifølge

lokale vejledninger. Aktuelle data indikerer ikke, at infliximab-behandling påvirker risikoen for at udvikle dysplasi eller colon cancer.

Da muligheden for øget risiko for udvikling af cancer hos patienter med nydiagnosticeret dysplasi behandlet med infliximab ikke er vist, bør risiko og gavn af fortsat behandling for de individuelle patienter nøje overvejes af lægen.

Hjerteinsufficiens

Zessly bør anvendes med forsigtighed hos patienter med let hjerteinsufficiens (NYHA funktionsklasse I/II). Patienter bør følges nøje, og Zessly må ikke fortsættes hos patienter, som udvikler nye eller forværrede symptomer på hjerteinsufficiens (se pkt. 4.3 og 4.8).

Hæmatologiske reaktioner

Der er set pancytopeni, leukopeni, neutropeni og trombocytopeni hos patienter, der fik TNF-hæmmere, herunder infliximab. Alle patienter skal rådes til straks at søge læge, hvis de udvikler tegn og symptomer, som tyder på bloddyskrasi (fx vedvarende feber, blå mærker, blødning eller bleghed). Seponering af Zesslybehandling bør overvejes hos patienter, hvor signifikante blodanomaliteter er bekræftet.

Andet

Infliximabs lange halveringstid bør tages i betragtning, hvis et kirurgisk indgreb er planlagt. En patient, som kræver operation under Zesslybehandling, bør følges nøje for infektiøse og ikke-infektiøse komplikationer, og passende forholdsregler bør tages (se pkt. 4.8).

Manglende respons på behandling for Crohns sygdom kan indikere tilstedeværelsen af en fikseret fibrotisk striktur, der kan kræve kirurgisk indgreb. Der er ingen tegn på, at infliximab forværrer eller forårsager fibrotiske strikturer.

Særlige populationer

Ældre

Incidensen af alvorlige infektioner var højere hos infliximab-behandlede patienter på 65 år og derover end hos patienter under 65 år. Nogle af disse tilfælde havde letalt udfald. Der bør tages særligt hensyn til risikoen for infektion, når ældre behandles (se pkt. 4.8).

Pædiatrisk population

Infektioner

I kliniske studier er infektioner rapporteret hyppigere hos pædiatriske patienter end hos voksne patienter (se pkt. 4.8).

Vaccinationer

Det anbefales, at pædiatriske patienter bliver vaccineret i overensstemmelse med gældende vaccinationsvejledninger, før Zesslybehandling påbegyndes, hvis dette er muligt. Pædiatriske patienter, der får infliximab, kan få vaccinationer samtidigt, med undtagelse af levende vacciner (se pkt. 4.5 og 4.6).

Maligniteter og lymfoproliferative sygdomme

Efter markedsføring er der rapporteret maligniteter, hvoraf nogle har været letale, hos børn, unge og unge voksne (op til 22 år), som er behandlet med TNF-blokkere inklusive infliximab (behandlingsstart

før 18-års alderen). Omtrent halvdelen af tilfældene var lymfomer. De andre tilfælde repræsenterede en variation af forskellige maligniteter inklusive sjældne maligniteter, som oftest associeret med immunsuppression. En risiko for udvikling af maligniteter hos børn og unge i behandling med TNF-blokkere kan ikke udelukkes.

Efter markedsføring har tilfælde af hepatosplenisk T-celle-lymfom (HSTCL) været rapporteret hos patienter behandlet med TNF-blokkere inklusive infliximab. Denne sjældne type T-celle-lymfom har et meget aggressivt sygdomsforløb og er sædvanligvis letal. Næsten alle disse patienter havde fået behandling med AZA eller 6-MP samtidig med eller umiddelbart før TNF-blokerende behandling. Hos patienter, som fik infliximab, er langt de fleste tilfælde forekommet hos patienter med Crohns sygdom eller colitis ulcerosa og de fleste blev rapporteret hos unge eller unge voksne mænd. Den potentielle risiko ved kombinationen af AZA eller 6-MP og Zessly skal overvejes omhyggeligt. En risiko for udvikling af hepatosplenisk T-celle-lymfom hos patienter, der bliver behandlet med infliximab, kan ikke udelukkes (se pkt. 4.8).

Natriumindhold

Zessly indeholder mindre end 1 mmol natrium (23 mg) pr. dosis, dvs. den er i det væsentlige natriumfri. Zessly fortyndes dog med natriumchlorid 9 mg/ml (0,9 %) injektionsvæske, opløsning. Dette skal der tages hensyn til hos patienter på en kontrolleret natriumdiæt (se pkt. 6.6).

Polysorbatindhold

Zessly indeholder 0,5 mg polysorbat 80 (E 433) i hvert hætteglas, svarende til 0,05 mg/ml i det rekonstituerede koncentrat. Polysorbater kan fremkalde allergiske reaktioner.

4.5 Interaktion med andre lægemidler og andre former for interaktion

Der er ikke udført interaktionsstudier.

Hos patienter med reumatoid arthritis, psoriasis arthritis og Crohns sygdom tyder det på, at samtidig anvendelse af methotrexat og andre immunmodulatorer reducerer dannelsen af antistoffer mod infliximab og forøger plasmakoncentrationerne af infliximab. Resultaterne er dog usikre på grund af begrænsninger i de anvendte metoder til serumanalyser af infliximab og antistoffer mod infliximab.

Kortikosteroider har tilsyneladende ingen klinisk relevant effekt på infliximabs farmakokinetik.

Kombination af Zessly og andre biologiske lægemidler anvendt til behandling af de samme lidelser som Zessly, herunder anakinra og abatacept, kan ikke anbefales (se pkt. 4.4).

Levende vacciner bør ikke gives samtidig med Zessly. Det frarådes også at give levende vacciner til spædbørn, der har været eksponeret for infliximab i uterus, i 12 måneder efter fødslen. Hvis der ikke kan påvises en serumkoncentration af infliximab hos spædbørn, eller hvis administration af infliximab var begrænset til første trimester af graviditeten, kan administration af en levende vaccine eventuelt overvejes på et tidligere tidspunkt, hvis der er en klar klinisk fordel for det enkelte spædbarn (se pkt. 4.4).

Det frarådes at administrere en levende vaccine til et spædbarn, der ammes, mens moderen får infliximab, medmindre der ikke kan påvises en serumkoncentration af infliximab hos spædbarnet (se pkt. 4.4 og 4.6).

Terapeutiske smitstoffer bør ikke gives samtidig med Zessly (se pkt. 4.4).

4.6 Fertilitet, graviditet og amning

Kvinder i den fertile alder

Kvinder i den fertile alder skal overveje at anvende sikker antikonception for at undgå graviditet og fortsætte med anvendelsen heraf i mindst 6 måneder efter den sidste behandling med Zessly.

Graviditet

Det beskedne antal prospektivt indsamlede graviditeter eksponeret for infliximab, som resulterede i levendefødsel med kendte resultater, inklusive ca. 1 100 graviditeter, der blev eksponeret under første trimester, indikerer ikke en stigning i hyppigheden af misdannelser hos den nyfødte.

På basis af et observationsstudie fra Nordeuropa blev der observeret øget risiko (OR, 95 % CI; p-værdi) for kejsersnit (1,50; 1,14-1,96; p = 0,0032), for tidligt fødte børn (1,48; 1,05-2,09; p = 0,024), børn født små i forhold til gestationsalder (2,79; 1,54-5,04; p = 0,0007) og lav fødselsvægt (2,03; 1,41-2,94; p = 0,0002) hos kvinder, som blev eksponeret for infliximab under graviditeten (med eller uden immunmodulatorer/kortikosteroider, 270 graviditeter) sammenlignet med kvinder, som udelukkende blev eksponeret for immunmodulatorer/kortikosteroider (6 460 graviditeter). Den potentielle indflydelse fra eksponering for infliximab og/eller sværhedsgraden af den underliggende sygdom i disse resultater er fortsat uklar.

På grund af hæmningen af TNF_{α} kan infliximab indgivet under graviditet påvirke det normale immunrespons hos den nyfødte. I et toksicitetsstudie vedrørende udvikling udført på mus med et analogt antistof, som selektivt hæmmer den funktionelle aktivitet af muse- TNF_{α} , var der ingen tegn på maternel toksicitet, embryotoksicitet eller teratogenicitet (se pkt. 5.3).

Den eksisterende kliniske erfaring er begrænset. Infliximab bør kun anvendes på tvingende indikation under graviditet.

Infliximab passerer placenta og er blevet sporet i serum hos spædbørn op til 12 måneder efter fødslen. Spædbørn, der har været eksponeret for infliximab i uterus, kan have en øget risiko for infektion, herunder svær dissemineret infektion, som kan blive letal. Det anbefales ikke at give levende vacciner (fx BCG-vaccine) til spædbørn, eksponeret for infliximab i uterus, i 12 måneder efter fødslen (se pkt. 4.4 og 4.5). Hvis der ikke kan påvises en serumkoncentration af infliximab hos spædbørn, eller hvis administration af infliximab var begrænset til første trimester af graviditeten, kan administration af en levende vaccine eventuelt overvejes på et tidligere tidspunkt, hvis der er en klar klinisk fordel for det enkelte spædbarn. Der er også set tilfælde af agranulocytose (se pkt. 4.8).

Amning

Begrænsede data fra offentliggjort litteratur indikerer, at infliximab er blevet påvist ved lave niveauer i human mælk ved koncentrationer op til 5 % af serumniveauet hos moderen. Infliximab er også blevet påvist i serum hos spædbørn efter eksponering for infliximab via modermælk. Eftersom den systemiske eksponering hos et spædbarn, der ammes, forventes at være lav, da infliximab stort set nedbrydes i mave-tarm-kanalen, frarådes administration af levende vacciner til et spædbarn, der ammes, mens moderen får infliximab, medmindre der ikke kan påvises en serumkoncentration af infliximab. Da kan infliximab komme i betragtning til anvendelse under amning.

Fertilitet

Der er ikke tilstrækkelige prækliniske data til at drage konklusioner om infliximabs virkning på fertilitet og generel reproduktion (se pkt. 5.3).

4.7 Virkning på evnen til at føre motorkøretøj og betjene maskiner

Zessly påvirker i mindre grad evnen til at føre motorkøretøj og betjene maskiner. Der kan opstå svimmelhed under behandling med infliximab (se pkt. 4.8).

4.8 Bivirkninger

Oversigt over sikkerhedsprofilen

Den almindeligste bivirkning rapporteret i kliniske studier var øvre luftvejsinfektion, der forekom hos 25,3 % af de infliximab-behandlede patienter sammenlignet med hos 16,5 % af kontrolpatienterne. De alvorligste bivirkninger forbundet med brugen af TNF-blokkere, som er blevet rapporteret for infliximab, inkluderer HBV-reaktivering, CHF (kongestivt hjertesvigt), alvorlige infektioner (inklusive sepsis, opportunistiske infektioner og TB), serumsygdom (forsinkede overfølsomhedsreaktioner), hæmatologiske reaktioner, systemisk lupus erythematosus/lupus-lignende syndrom, demyeliniserende sygdomme, hepatobiliære bivirkninger, lymfomer, HSTCL, leukæmi, Merkelcellekarcinom, melanom, pædiatrisk malignitet, sarkoidose/sarkoid-lignende reaktion, byld i tarmen eller ved endetarmen (ved Crohns sygdom) og alvorlige infusionsreaktioner (se pkt. 4.4).

Tabel over bivirkninger

Tabel 1 viser bivirkninger, som er set i kliniske studier, såvel som de bivirkninger, som er set efter markedsføring, heraf er nogle dødelige. Inden for systemorganklasserne er bivirkningerne opført under overskrifter for hyppighed ved brug af følgende kategorier: meget almindelig ($\geq 1/10$); almindelig ($\geq 1/100$ til $< 1/10$); ikke almindelig ($\geq 1/1\ 000$ til $< 1/100$); sjælden ($\geq 1/10\ 000$ til $< 1/1\ 000$); meget sjælden ($< 1/10\ 000$), ikke kendt (kan ikke estimeres ud fra forhåndenværende data). Inden for hver enkelt frekvensgruppe er bivirkningerne opstillet efter, hvor alvorlige de er. De alvorligste bivirkninger er anført først.

Tabel 1
Bivirkninger i kliniske studier og efter markedsføring

Infektioner og parasitære sygdomme	
Meget almindelig:	Virusinfektion (fx influenza, herpes virus infektioner).
Almindelig:	Bakterielle infektioner (fx sepsis, cellulitis, absces).
Ikke almindelig:	Tuberkulose, svampeinfektioner (fx candidiasis, onychomykose).
Sjældne:	Meningitis, opportunistiske infektioner (såsom invasive svampeinfektioner [pneumocystose, histoplasmose, aspergillose, kokcidioidomykose, kryptokokkose, blastomykose], bakterielle infektioner [atypiske mykobakterier, listeria, salmonella] og virale infektioner [cytomegalovirus]), parasitære infektioner, reaktivering af hepatitis B.
Ikke kendt:	Gennembrudsinfektion efter vaccination (efter eksponering for infliximab i uterus)*
Benigne, maligne og uspecifiserede tumorer (inkl. cyster og polyper)	
Sjældne:	Lymfom, non-Hodgkins lymfom, Hodgkins sygdom, leukæmi, melanom, livmoderhalskræft.
Ikke kendt:	Hepatosplenisk T-celle-lymfom (primært hos unge og unge voksne mænd med Crohns sygdom eller colitis ulcerosa), Merkelcellekarcinom, Kaposi sarkom.
Blod og lymfesystem	
Almindelig:	Neutropeni, leukopeni, anæmi, lymfadenopati.
Ikke almindelig:	Trombocytopeni, lymfopeni, lymfocytose.

	Sjælden:	Agranulocytose (inklusive hos spædbørn, der har været eksponeret for infliximab i uterus), trombotisk trombocytopenisk purpura, pancytopeni, hæmolytisk anæmi, idiopatisk trombocytopenisk purpura.
Immunsystemet	Almindelig:	Allergiske luftvejssymptomer.
	Ikke almindelig:	Anafylaktiske reaktioner, Lupus-lignende syndrom, serumsygdom eller serumsygdoms-lignende reaktioner.
	Sjælden:	Anafylaktisk shock, vasculitis, sarkoid-lignende reaktioner.
Metabolisme og ernæring	Ikke almindelig:	Dyslipidæmi.
Psyriske forstyrrelser	Almindelig:	Depression, søvnløshed.
	Ikke almindelig:	Amnesi, uro, forvirring, søvnighed, nervøsitet.
	Sjælden:	Apati
Nervesystemet	Meget almindelig:	Hovedpine.
	Almindelig:	Vertigo, svimmelhed, hypæstesi, paræstesi.
	Ikke almindelig:	Kramper, neuropati.
	Sjælden:	Transvers myelitis, demyeliniseringsforstyrrelser i centralnervesystemet (dissemineret sklerose-lignende sygdom og optisk neuritis), perifere demyeliniseringsforstyrrelser (såsom Guillain-Barré syndrom, kronisk inflammatorisk demyeliniserende polyneuropati og multifokal motorisk neuropati).
	Ikke kendt:	Cerebrovaskulære hændelser i tæt tidsmæssig forbindelse med infusionen.
Øjne	Almindelig:	Konjunktivitis.
	Ikke almindelig:	Keratitis, periorbitalt ødem, bygnkorn.
	Sjælden:	Endoftalmitis.
	Ikke kendt:	Kortvarigt synstab under infusionen eller inden for 2 timer efter infusionen.
Hjerte	Almindelig:	Takykardi, palpitation.
	Ikke almindelig:	Hjerteinsufficiens (debuterende eller forværret), arytmi, besvimelse, bradykardi.
	Sjælden:	Cyanose, perikardieeffusion.
	Ikke kendt:	Myokardieiskæmi/myokardieinfarkt.
Vaskulære sygdomme	Almindelig:	Hypotension, hypertension, ekkymose, hedeture, Flushing.
	Ikke almindelig:	Perifer iskæmi, tromboflebitis, hæmatom.
	Sjælden:	Kredsløbssvigt, petekkier, vasospasme.
Luftveje, thorax og mediastinum	Meget almindelig:	Øvre luftvejsinfektion, sinuitis.
	Almindelig:	Nedre luftvejsinfektion (fx bronchitis, pneumoni), dyspnø, næseblod.
	Ikke almindelig:	Lungeødem, bronkospasme, pleuritis, pleural effusion.
	Sjælden:	Interstitiel lungesygdom (inklusive hurtigt fremadskridende sygdom, lungefibrose og pneumonitis).
Mave-tarm-kanalen	Meget almindelig:	Abdominalmerter, kvalme.
	Almindelig:	Gastrointestinal blødning, diarré, dyspepsi, gastroøsofageal refluks, forstoppelse.
	Ikke almindelig:	Tarmperforation, tarmstenose, diverticulitis, pancreatitis, keilitis.

Lever og galdeveje	Almindelig: Unormal leverfunktion, forhøjede leveraminotransferaser. Ikke almindelig: Hepatitis, hepatocellulær skade, kolecystitis. Sjælden: Autoimmun hepatitis, gulsot. Ikke kendt: Leversvigt.
Hud og subkutane væv	Almindelig: Debuterende eller forværring af allerede eksisterende psoriasis, inklusive pustuløs psoriasis (primært palmoplantaris), urticaria, udslæt, pruritus, øget svedtendens, tør hud, svampedermatitis, eksem, alopeci. Ikke almindelig: Bulløst udslæt, seborre, rosacea, hudpapilom, hyperkeratose, unormal hudpigmentering. Sjælden: Toksisk epidermal nekrolyse, Stevens-Johnsons syndrom, erythema multiforme, furunkulose, lineær IgA bulløs dermatose (LABD), akut generaliseret eksantematøs pustulose (AGEP), lichenoid reaktioner. Ikke kendt: Forværring af dermatomyositis-symptomer.
Knogler, led, muskler og bindevæv	Almindelig: Artralgi, myalgi, rygsmerter.
Nyrer og urinveje	Almindelig: Urinvejsinfektion. Ikke almindelig: Pyelonefritis.
Det reproduktive system og mammae	Ikke almindelig: Vaginitis.
Almene symptomer og reaktioner på administrationsstedet	Meget almindelig: Infusionsrelaterede reaktioner, smerter. Almindelig: Brystsmerte, træthed, feber, reaktioner på injektionsstedet, kulderystelser, ødem. Ikke almindelig: Føringet heling. Sjælden: Granulomatøs læsion.
Undersøgelser	Ikke almindelig: Positiv for autoantistoffer, vægtstigning ¹ . Sjælden: Komplementfaktorabnormitet.
<i>Traumer, forgiftninger og behandlingskomplikationer</i>	Ikke kendt: Postprocedurerelaterede komplikationer (herunder infektiøse og ikke-infektiøse komplikationer)

* herunder kvægtuberkulose (dissemineret BCG-infektion), se pkt. 4.4

¹ Ved måned 12 i den kontrollerede periode for kliniske studier med voksne var den mediane vægtstigning på tværs af alle indikationer 3,50 kg for infliximab-behandlede forsøgspersoner *versus* 3,00 kg for placebobehandlede forsøgspersoner. Den mediane vægtstigning for inflammatorisk tarmsygdom-indikationerne var 4,14 kg for infliximab-behandlede forsøgspersoner *versus* 3,00 kg for placebobehandlede forsøgspersoner, og den mediane vægtstigning for de reumatologiske indikationer var 3,40 kg for infliximab-behandlede forsøgspersoner *versus* 3,00 kg for placebobehandlede forsøgspersoner.

Beskrivelse af udvalgte bivirkninger

Infusionsrelaterede reaktioner

En infusionsrelateret reaktion blev i kliniske studier defineret som enhver bivirkning, der forekom under en infusion eller inden for 1 time efter en infusion. I fase III kliniske studier oplevede 18 % af de infliximab-behandlede patienter en infusionsrelateret reaktion sammenlignet med 5 % af de placebobehandlede patienter. Samlet oplevede en højere andel af de patienter, som fik infliximab-monoterapi, en infusionsrelateret reaktion sammenlignet med patienter, som fik infliximab samtidig med immunmodulatorer. Cirka 3 % af patienterne afbrød behandlingen på grund af infusionsrelaterede

reaktioner, og alle patienter kom sig med eller uden behandling. Af de infliximab-behandlede patienter, som fik en infusionsreaktion under induktionsfasen til og med uge 6, fik 27 % en infusionsreaktion i vedligeholdelsesfasen uge 7 til og med uge 54. Af de patienter, som ikke fik en infusionsreaktion under induktionsfasen, fik 9 % en infusionsreaktion under vedligeholdelsesfasen.

I et klinisk studie hos patienter med reumatoid arthritis skulle de 3 første infusioner indgives over 2 timer. Varigheden af de efterfølgende infusioner kunne forkortes til ikke mindre end 40 minutter hos patienter, som ikke fik alvorlige infusionsreaktioner. I dette studie fik 66 % af patienterne (686 ud af 1 040) mindst én kort infusion på 90 minutter eller mindre. 44 % af patienterne (454 ud af 1.040) fik mindst én kort infusion på 60 minutter eller mindre. Hos de patienter, der blev behandlet med infliximab, og som fik mindst en kort infusion, opstod infusionsrelaterede reaktioner hos 15 % af patienterne, og alvorlige infusionsreaktioner opstod hos 0,4 % af patienterne.

I et klinisk studie med patienter med Crohns sygdom forekom infusionsrelaterede reaktioner hos 16,6 % (27/163) af de patienter, som fik infliximab monoterapi, hos 5 % (9/179) af de patienter, som fik infliximab kombineret med AZA, og hos 5,6 % (9/161) af de patienter, som fik AZA monoterapi. Der forekom én alvorlig infusionsrelateret reaktion (< 1 %) hos en patient på infliximab monoterapi.

Efter markedsføring er hændelser af anafylaktisk lignende reaktioner, inklusive strube/spiserørs ødemer og alvorlige bronkospasmer, og kramper blevet forbundet med administrering af infliximab (se pkt. 4.4).

Der er set tilfælde af kortvarigt synstab under infusion eller inden for 2 timer efter infusion af infliximab. Hændelser (nogle letale) af myokardieiskæmi/-infarkt og arytmi er set; nogle af hændelserne forekom i tæt tidsmæssig forbindelse med infusionen af infliximab; der er også set cerebrovaskulære hændelser i tæt tidsmæssig forbindelse med infusion af infliximab.

Infusionsrelaterede reaktioner efter fornyet administration af infliximab

Der var designet et klinisk studie med patienter med moderat til svær psoriasis for at undersøge effekt og sikkerhed af langtidsvedligeholdelsesbehandling i forhold til fornyet administration med et induktionsregime med infliximab (højest 4 infusioner efter 0, 2, 6 og 14 uger) efter opblussen af sygdom. Patienterne fik ingen samtidig immunsuppressiv behandling. I genbehandlingsarmen fik 4 % (8/219) af patienterne en alvorlig infusionsrelateret reaktion sammenlignet med < 1 % (1/222) på vedligeholdelsesbehandling. De fleste alvorlige infusionsrelaterede reaktioner opstod i forbindelse med den 2. infusion i uge 2. Intervallet mellem den sidste vedligeholdelsesdosis og den første dosis ved gentagen induktion varierede mellem 35 og 231 dage. Symptomerne inkluderede, men var ikke begrænset til dyspnø, urticaria, ødemer i ansigtet og hypotension. I alle tilfælde blev infliximab seponeret og/eller anden behandling igangsat med fuldstændig ophør af tegn og symptomer.

Forsinket overfølsomhed

I kliniske studier har forsinkede overfølsomhedsreaktioner været usædvanlige og er forekommet efter infliximab-fri perioder på mindre end 1 år. I psoriasis studierne forekom forsinkede overfølsomhedsreaktioner tidligt i behandlingsforløbet. Tegn og symptomer inkluderede myalgi og/eller artralgi med feber og/eller udslæt, og nogle patienter oplevede kløe, ansigts-, hånd eller læbeødem, dysfagi, urticaria, ondt i halsen og hovedpine.

Der er utilstrækkelige resultater vedrørende forekomst af forsinkede overfølsomhedsreaktioner efter infliximab-fri perioder på mere end 1 år, men begrænsede resultater fra kliniske studier tyder på en øget risiko for overfølsomhed ved stigende infliximab-fri periode (se pkt. 4.4).

I et 1-års klinisk studie med gentagne infusioner hos patienter med Crohns sygdom var hyppigheden af serumsygdoms-lignende reaktioner 2,4 %.

Immunogenicitet

Patienter, som udviklede antistoffer over for infliximab, havde større sandsynlighed (cirka 2-3 gange) for at udvikle infusionsrelaterede reaktioner. Samtidig brug af immunsupprimerende stoffer syntes at reducere hyppigheden af infusionsrelaterede reaktioner.

I kliniske studier med en eller flere infliximab doser i intervallet fra 1 til 20 mg/kg, udvikledes antistoffer mod infliximab hos 14 % af patienter, der fik en hvilken som helst immunsupprimerende behandling, og hos 24 % af patienter uden immunsupprimerende behandling. Hos patienter med reumatoid arthritis, der fik det anbefalede regimen med gentagne behandlingsdoser med methotrexat, udviklede 8 % af patienterne antistoffer mod infliximab. Hos patienter med psoriasis arthritis, der modtog 5 mg/kg med og uden methotrexat, forekom der i alt antistoffer hos 15 % af patienterne (der forekom antistoffer hos 4 % af de patienter, der fik methotrexat og hos 26 % af de patienter, der ikke fik methotrexat ved *baseline*). Blandt patienter med Crohns sygdom, der fik vedligeholdelsesbehandling, forekom antistoffer mod infliximab hos i alt 3,3 % af de patienter, som fik immunsuppressiva, og hos 13,3 % af de patienter, som ikke fik immunsuppressiva. Hyppigheden af antistoffer var 2-3 gange højere hos patienter, der blev behandlet periodevist. På grund af metodologiske begrænsninger udelukkede en negativ undersøgelse ikke forekomsten af antistoffer mod infliximab. Nogle patienter, der i høj grad udviklede antistoffer mod infliximab, havde tegn på nedsat effekt. Hos psoriasis patienter behandlet med infliximab som vedligeholdelsesbehandling uden samtidige immunmodulerende midler udviklede cirka 28 % antistoffer mod infliximab (se pkt. 4.4 "Infusionsreaktioner og overfølsomhed").

Infektioner

Tuberkulose, bakterieinfektioner, inklusive sepsis og pneumoni, invasive svampeinfektioner, virale infektioner og andre opportunistiske infektioner har været observeret hos patienter, der fik infliximab. Nogle af disse infektioner har været letale; de opportunistiske infektioner, der oftest er set med en mortalitetsrate > 5 %, indbefatter pneumocystose, candidiasis, listeriose og aspergillose (se pkt. 4.4).

I kliniske studier blev 36 % af infliximab-behandlede patienter behandlet for infektioner sammenlignet med 25 % af placebobehandlede patienter.

I reumatoid arthritis kliniske studier var forekomsten af alvorlige infektioner inklusive pneumoni højere hos patienter behandlet med infliximab og methotrexat sammenlignet med methotrexat alene, specielt ved doser på 6 mg/kg eller derover (se pkt. 4.4).

Ved spontan postmarketing rapportering er infektioner den mest almindelige alvorlige bivirkning. Nogle tilfælde har resulteret i et dødsfald. Næsten 50 % af rapporterede dødsfald var forbundet med infektion. Tilfælde af tuberkulose, undertiden dødelige, inklusive miliær tuberkulose og tuberkulose med ekstrapulmonal placering har været rapporteret (se pkt. 4.4).

Maligne og lymfoproliferative sygdomme

I kliniske studier med infliximab hvori 5 780 patienter blev behandlet, svarende til 5 494 patientår, sås 5 tilfælde af lymfomer og 26 non-lymfom maligniteter sammenlignet med ingen lymfom og 1 non-lymfom malignitet hos 1 600 placebobehandlede patienter svarende til 941 patientår.

I længerevarende sikkerhedsopfølgninger af kliniske studier med infliximab på op til 5 år, svarende til 6 234 patientår (3 210 patienter), blev der rapporteret 5 tilfælde af lymfom og 38 tilfælde af non-lymfom maligniteter.

Efter markedsføring er der også set tilfælde af maligne sygdomme, herunder lymfomer (se pkt. 4.4).

I et uddybende klinisk studie omfattende patienter, som havde moderat til svær COPD og var enten nuværende eller tidligere rygere, var 157 voksne patienter behandlet med infliximab i doser svarende til dem, der anvendes ved reumatoid arthritis og Crohns sygdom. Ni af disse patienter udviklede maligne sygdomme, inklusive 1 lymfom. Median opfølgningsperioden var 0,8 år (incidens

5,7 % [95 % CI 2,65 %-10,6 %]. Der var en rapporteret malign sygdom blandt 77 kontrolpatienter (median opfølgningsperiode 0,8 år; incidens 1,3 % [95 % CI 0,03 %- 7,0 %]). De fleste af de maligne sygdomme udvikledes i lungerne eller hoved og nakke.

I et populationsbaseret, retrospektivt kohortestudie sås en øget incidens af livmoderhalskræft hos kvinder med reumatoid arthritis, som var blevet behandlet med infliximab, sammenlignet med patienter, der var naive i forhold til biologiske lægemidler, eller befolkningen generelt, inklusive kvinder over 60 år (se pkt. 4.4).

Ydermere er der efter markedsføring blevet rapporteret tilfælde af hepatosplenisk T-celle-lymfom hos patienter i behandling med infliximab. Langt de fleste af disse forekom hos patienter med Crohns sygdom og colitis ulcerosa, hvoraf de fleste var unge eller unge voksne mænd (se pkt. 4.4).

Hjerteinsufficiens

I et fase II studie, der skulle vurdere infliximab ved CHF, sås højere forekomst af dødsfald på grund af forværret hjerteinsufficiens hos patienter behandlet med infliximab, især hos patienter behandlet med den højere dosis på 10 mg/kg (svarende til to gange den maksimale godkendte dosis). I dette studie blev 150 patienter med NYHA funktionsklasse III-IV CHF (venstre ventrikels uddrivningsfraktion ≤ 35 %) behandlet med 3 infusioner infliximab 5 mg/kg, 10 mg/kg eller placebo i løbet af 6 uger. Efter 38 uger var 9 af 101 patienter behandlet med infliximab (2 med 5 mg/kg og 7 med 10 mg/kg) døde sammenlignet med et dødsfald blandt de 49 patienter på placebo. Efter markedsføring er der rapporteret tilfælde af forværret hjerteinsufficiens hos infliximab patienter, med eller uden identificerbare predisponerende faktorer. Der er også, ligeledes efter markedsføring, modtaget rapporter om nyopstået hjerteinsufficiens, inklusive hjerteinsufficiens hos patienter uden tidligere kendt hjerte-kar sygdom. Nogle af disse patienter var under 50 år gamle.

Lever- og galdevejshændelser

I kliniske studier er let til moderate stigninger i ALAT og ASAT set hos patienter, der fik infliximab, uden progression til alvorlig leverskade. Der er set stigninger i ALAT ≥ 5 x øvre grænse for normalområdet (ULN) (se tabel 2). Stigninger i aminotransferaser blev set (ALAT mere almindeligt end ASAT) i en større del af patienter, der fik infliximab, end hos kontrolpersoner, både når infliximab blev givet i monoterapi, og når det blev brugt i kombination med andre immunsuppressive stoffer. De fleste tilfælde af unormale aminotransferaser var forbigående; et lille antal patienter oplevede imidlertid mere langvarige stigninger. Generelt var patienter, der udviklede ALAT og ASAT stigninger, asymptomatiske, og hændelserne bedredes eller forsvandt med enten fortsættelse eller afbrydelse af infliximab, eller justering af samtidig behandling. Under overvågning efter markedsføring er der rapporteret tilfælde af gulsot og hepatitis, nogle med tegn på autoimmun hepatitis, hos patienter, der fik infliximab (se pkt. 4.4).

Tabel 2
Andel patienter med øget ALAT-aktivitet i kliniske studier

Indikation	Antal patienter ³		Medianopfølgning (uger) ⁴		≥ 3 x ULN		≥ 5 x ULN	
	placebo	infixi-mab	placebo	infixi-mab	placebo	infixi-mab	placebo	infixi-mab
Reumatoid arthritis ¹	375	1.087	58,1	58,3	3,2 %	3,9 %	0,8 %	0,9 %
Crohns sygdom ²	324	1.034	53,7	54,0	2,2 %	4,9 %	0,0 %	1,5 %
Crohns sygdom (børn)	N/A	139	N/A	53,0	N/A	4,4 %	N/A	1,5 %
Colitis ulcerosa	242	482	30,1	30,8	1,2 %	2,5 %	0,4 %	0,6 %
Colitis ulcerosa (børn)	N/A	60	N/A	49,4	N/A	6,7 %	N/A	1,7 %
Ankyloserende spondylitis	76	275	24,1	101,9	0,0 %	9,5 %	0,0 %	3,6 %
Psoriasis arthritis	98	191	18,1	39,1	0,0 %	6,8 %	0,0 %	2,1 %
Psoriasis	281	1.175	16,1	50,1	0,4 %	7,7 %	0,0 %	3,4 %

¹ Placebo-patienter fik methotrexat, mens infiximab-patienter fik både infiximab og methotrexat.

² Placebo-patienter i de to fase III-studier med Crohns sygdom fik som startdosis 5 mg/kg infiximab ved studiets begyndelse og var på placebo i vedligeholdelsesfasen. Patienter, som var randomiseret til placebo-vedligeholdelsesgruppen og senere blev krydset over til infiximab, er inkluderet i infiximab-gruppen i ALAT-analysen. I fase IIb-studiet med Crohns sygdom fik placebo-patienterne AZA 2,5 mg/kg/dag som aktiv kontrol i tillæg til placebo-infiximab-infusioner.

³ Antal patienter, som er evalueret for ALAT.

⁴ Medianopfølgning er baseret på behandlede patienter.

Anti-nukleare antistoffer (ANA)/Anti-dobbeltstrengede DNA (dsDNA) antistoffer

I kliniske studier udviklede cirka halvdelen af infiximab-behandlede patienter, som var ANA negative ved *baseline*, en positiv ANA i løbet af studiet sammenlignet med cirka en femtedel af placebobehandlede patienter. Anti-dsDNA antistoffer blev påvist første gang hos cirka 17 % af infiximab-behandlede patienter sammenlignet med 0 % af placebobehandlede patienter. Ved den sidste vurdering var 57 % af infiximab-behandlede patienter fortsat anti-dsDNA positive. Rapporter om lupus og lupus-lignende syndromer er imidlertid stadig usædvanlige (se pkt. 4.4).

Pædiatrisk population

Patienter med juvenil reumatoid arthritis

Infiximab blev undersøgt i et klinisk studie med 120 patienter (alder: 4-17 år) med aktiv juvenil reumatoid arthritis til trods for behandling med methotrexat. Patienterne fik 3 eller 6 mg/kg infiximab som et 3 dose induktionsregi (hhv. uge 0, 2, 6 eller uge 14, 16, 20) fulgt af vedligeholdelsesbehandling hver 8. uge i kombination med methotrexat.

Infusionsreaktioner

Der opstod infusionsreaktioner hos 35 % af patienterne med juvenil reumatoid arthritis, som fik 3 mg/kg sammenlignet med 17,5 % af patienterne som fik 6 mg/kg. I 3 mg/kg infiximab-gruppen fik 4 ud af 60 patienter en alvorlig infusionsreaktion, og 3 patienter rapporterede en mulig anafylaktisk

reaktion (ud af disse var 2 blandt de alvorlige infusionsreaktioner). I 6 mg/kg gruppen fik 2 ud af 57 patienter en alvorlig infusionsreaktion, hvoraf en fik en mulig anafylaktisk reaktion (se pkt. 4.4).

Immunogenicitet

Der udvikledes infliximab-antistoffer hos 38 % af patienterne, som fik 3 mg/kg sammenlignet med 12 % af patienterne, som fik 6 mg/kg. Antistoftiter var markant højere for 3 mg/kg gruppen sammenlignet med 6 mg/kg gruppen.

Infektioner

Der opstod infektioner hos 68 % (41/60) af de børn, som fik 3 mg/kg over 52 uger, 65 % (37/57) af de børn, som fik infliximab 6 mg/kg over 38 uger og 47 % (28/60) af de børn som fik placebo over 14 uger (se pkt. 4.4).

Crohns sygdom, børn

Følgende bivirkninger er rapporteret oftere hos børn end hos voksne med Crohns sygdom (se pkt. 5.1): anæmi (10,7 %), blod i afføringen (9,7 %), leukopeni (8,7 %), rødmen (8,7 %), viral infektion (7,8 %), neutropeni (6,8 %), bakteriel infektion (5,8 %) og allergisk reaktion i luftvejene (5,8 %). Derudover er knoglebrud (6,8 %) rapporteret. En kausal sammenhæng er dog ikke fastslået. Andre særlige forhold nævnes nedenfor.

Infusionsrelaterede reaktioner

17,5 % af de randomiserede patienter i studiet med Crohns sygdom hos børn oplevede 1 eller flere infusionsreaktioner. Der var ingen alvorlige infusionsreaktioner, og 2 personer i studiet med Crohns sygdom hos børn fik ikke alvorlige anafylaktiske reaktioner.

Immunogenicitet

Der blev påvist antistoffer overfor infliximab hos 3 (2,9 %) af børnene.

Infektioner

Der blev rapporteret infektioner hos 56,3 % af de randomiserede personer behandlet med infliximab i studiet med Crohns sygdom hos børn. Der blev rapporteret infektioner oftere hos personer som fik infusioner hver 8. uge i forhold til hver 12. uge (hhv. 73,6 % og 38,0 %), mens der blev rapporteret alvorlige infektioner hos 3 personer i 8 ugers gruppen og 4 personer i 12 ugers vedligeholdelsesbehandlingsgruppen. De mest almindeligt rapporterede infektioner var øvre luftvejsinfektioner og pharyngitis. Den mest almindelige alvorlige infektion var absces. Der blev rapporteret 3 tilfælde af lungebetændelse (1 alvorlig) og 2 tilfælde af herpes zoster (begge ikke alvorlige).

Colitis ulcerosa, børn

Samlet set var bivirkningerne, der blev rapporteret i studierne med colitis ulcerosa hos børn og colitis ulcerosa hos voksne overensstemmende. I studiet med colitis ulcerosa hos børn var de almindeligste bivirkninger øvre luftvejsinfektion, faryngitis, abdominalsmerter, feber og hovedpine. Den almindeligste utilsigtede hændelse var forværring af colitis ulcerosa, hvor hyppigheden var større hos patienter i 12-ugers behandlingsregime vs. 8-ugers behandlingsregime.

Infusionsrelaterede reaktioner

Samlet set fik 8 (13,3 %) ud af 60 behandlede patienter en eller flere infusionsreaktioner. Det drejede sig om 4 ud af 22 (18,2 %) i 8-ugers vedligeholdelsesbehandlingsgruppen og 3 ud af 23 (13,0 %) i 12-ugers vedligeholdelsesbehandlingsgruppen. Der blev ikke rapporteret om alvorlige infusionsreaktioner. Alle infusionsreaktioner var lette eller moderate.

Immunogenicitet

Antistoffer over for infliximab blev påvist hos 4 (7,7 %) patienter i uge 54.

Infektioner

Der blev rapporteret om infektioner hos 31 (51,7 %) af 60 behandlede patienter i studiet med colitis ulcerosa hos børn, og 22 (36,7 %) krævede oral eller parenteral antimikrobiel behandling. Andelen af patienter med infektioner i studiet med colitis ulcerosa hos børn svarede til andelen i studiet med børn med Crohns sygdom, men var højere end andelen i studierne med voksne med colitis ulcerosa. Den samlede forekomst af infektioner i studiet med colitis ulcerosa hos børn var 13/22 (59 %) i 8-ugers vedligeholdelsesbehandlingsgruppen og 14/23 (60,9 %) i 12-ugers vedligeholdelsesbehandlingsgruppen. Øvre luftvejsinfektion (7/60 [12 %]) og faryngitis (5/60 [8 %]) var de hyppigst rapporterede luftvejsinfektioner. Alvorlige infektioner blev rapporteret hos 12 % (7/60) af alle behandlede patienter.

I dette studie var der flere patienter i gruppen 12 til 17 år end i gruppen 6 til 11 år (45/60 [75,0 %]) vs. 15/60 [25,0 %]). Antallet af patienter i hver undergruppe er for lille til at drage definitive konklusioner om alderens indflydelse på bivirkninger, men der var en større andel af patienter med alvorlige bivirkninger, og patienter, som stoppede behandlingen på grund af bivirkninger, i den yngre aldersgruppe end i den ældre aldersgruppe. Andelen af patienter med infektioner var også større i den yngre aldersgruppe, men andelen af patienter med alvorlige infektioner var ens i de to aldersgrupper. Samlet set var hyppigheden af bivirkninger og infusionsreaktioner den samme i aldersgrupperne 6-11 år og 12-17 år.

Post-marketing erfaring

Spontane alvorlige bivirkninger hos børn efter markedsføring af infliximab inkluderer maligniteter inklusive hepatosplenisk T-celle-lymfom, forbigående leverenzymabnormaliteter, lupus lignende syndromer og positive autoantistoffer (se pkt. 4.4 og 4.8).

Yderligere information om særlige populationer

Ældre

I kliniske studier af reumatoid arthritis var hyppigheden af alvorlige infektioner højere hos infliximab-plus methotrexatbehandlede patienter på 65 år og derover (11,3 %) sammenlignet med patienter under 65 år (4,6 %). Hos patienter behandlet med methotrexat alene var hyppigheden af alvorlige infektioner 5,2 % hos patienter på 65 år og derover sammenlignet med 2,7 % hos patienter under 65 år (se pkt. 4.4).

Indberetning af formodede bivirkninger

Når lægemidlet er godkendt, er indberetning af formodede bivirkninger vigtig. Det muliggør løbende overvågning af benefit/risk-forholdet for lægemidlet. Læger og sundhedspersonale anmodes om at indberette alle formodede bivirkninger via [det nationale rapporteringssystem anført i **Appendiks V**](#).

4.9 Overdosering

Der har ikke været rapporteret noget tilfælde af overdosering. Enkelte doser på op til 20 mg/kg har været indgivet uden toksiske virkninger.

5. FARMAKOLOGISKE EGENSKABER

5.1 Farmakodynamiske egenskaber

Farmakoterapeutisk klassifikation: Immunsuppressiva, tumor nekrose faktor alfa (TNF $_{\alpha}$)-hæmmere, ATC-kode: L04AB02.

Zessly er et biosimilært lægemiddel. Du kan finde yderligere oplysninger på Det Europæiske Lægemiddelagenturs hjemmeside <https://www.ema.europa.eu>.

Virkningsmekanisme

Infliximab er et kimerisk human-murin monoklonalt antistof, der binder sig med høj affinitet til både opløselige og transmembrane former af TNF $_{\alpha}$, men ikke til lymphotoxin α (TNF $_{\beta}$).

Farmakodynamisk virkning

Infliximab hæmmer den funktionelle aktivitet af TNF $_{\alpha}$ i en lang række forskellige *in vitro* bioassays. Infliximab forebyggede sygdom hos transgene mus, der udvikler polyarthrit som resultat af konstitutiv ekspression af human TNF $_{\alpha}$, og fik ved administration efter sygdomsstart eroderede led til at heles. *In vivo* danner infliximab hurtigt stabile komplekser med human TNF $_{\alpha}$, en proces der svarer til tabet af TNF $_{\alpha}$ bioaktivitet.

Forhøjede koncentrationer af TNF $_{\alpha}$ er blevet fundet i leddene hos reumatoid arthritis patienter og korrelerer med øget sygdomsaktivitet. Ved reumatoid arthritis reducerede behandling med infliximab både infiltration af inflammatoriske celler ind i betændte områder i leddet og ekspression af molekyler, der medierer celleadhæsion, kemotiltrækning og vævsnedbrydning. Efter infliximab-behandling udviste patienter nedsat niveau af serum interleukin 6 (IL-6) og C-reaktiv protein (CRP). Der sås øget hæmoglobinniveau hos patienter med reumatoid arthritis med nedsat hæmoglobinniveau, sammenlignet med udgangsværdien. Herudover viste perifere blodlymfocytter intet signifikant fald i antal eller i proliferativt respons af *in vitro* mitogenisk stimulation sammenlignet med ubehandlede patienters celler. Hos psoriasis patienter resulterede behandling med infliximab i fald i epidermal inflammation og normalisering af keratinocytdifferenciering i psoriasis plaques. Ved psoriasis arthritis reducerede korttidsbehandling med infliximab antallet af T-celler og blodkar i synovium og hud med psoriasis.

Histologisk evaluering af biopsier fra colon, som er udtaget før og 4 uger efter indgivelse af infliximab, viste en betydelig reduktion i påviseligt TNF $_{\alpha}$. Infliximab-behandling af patienter med Crohns sygdom var også forbundet med en betydelig reduktion af den ofte forhøjede serum betændelsesmarkør, CRP. Det totale perifere antal hvide blodlegemer blev kun påvirket i ubetydeligt omfang hos patienter behandlet med infliximab, omend ændringer i lymfocytter, monocytter og neutrofile viste skift inden for normalområderne. Perifere mononukleære blodceller (PBMC) fra patienter behandlet med infliximab udviste usvækket proliferativ reaktion på stimuli sammenlignet med patienter, der ikke var behandlet, og der konstateredes ingen væsentlige ændringer i cytokinproduktion hos stimuleret PBMC efter behandling med infliximab. Analyse af lamina propria mononukleære celler udtaget ved biopsi fra den intestinale mucosa viste, at infliximab-behandling forårsagede en reduktion i antallet af celler, som var i stand til at udtrykke TNF $_{\alpha}$ og interferon- γ . Yderligere histologiske studier viste, at behandling med infliximab reducerer infiltreringen af inflammatoriske celler ind i den angrebne del af tarmen og tilstedeværelsen af betændelsesmarkører på disse steder. Endoskopiske studier af tarm-mucosa har vist tegn på heling af mucosa hos infliximab-behandlede patienter.

Klinisk virkning og sikkerhed

Reumatoid arthritis hos voksne

Effekten af infliximab blev vurderet i to multicenter, randomiserede, dobbeltblinde, basale kliniske studier. I begge studier var samtidig brug af konstante doser af folinsyre, orale kortikosteroider (≤ 10 mg/dag) og/eller nonsteroidale anti-inflammatoriske stoffer (NSAIDs) tilladt.

De primære endepunkter var reduktionen af sygdomstegn og symptomer, i henhold til American College of Rheumatology kriterier (ACR20 for studie 1 (beskrevet nedenfor), grænsebestemt ACR-N for studie 2 (beskrevet nedenfor), forebyggelsen af strukturel ledskade og forbedringen af fysisk funktionsevne. Et fald i tegn og symptomer var defineret som værende mindst en 20 % forbedring (ACR20) i antallet af både ømme og hævede led og i 3 af de følgende 5 kriterier: (1) Evaluators samlede vurdering, (2) patientens samlede vurdering, (3) funktions/handicap mål, (4) visuel analog smerteskala og (5) erythrocyt-sedimentationshastighed eller C-reaktiv protein. ACR-N anvender de samme kriterier som ACR20, beregnet ved at tage den laveste procentvise forbedring i antallet af hævede led, antallet af ømme led og medianen af de sidste 5 komponenter af ACR responset. Strukturel ledskade (erosioner og forsnævring af ledspalte) i begge hænder og fødder blev målt som ændringen fra *baseline* i total van der Heijde-modified Sharp score (0-440). Health Assessment Questionnaire (HAQ; scale 0-3) blev anvendt til at måle patienternes gennemsnitlige ændring i fysisk funktionsevne fra *baseline* scores over tiden.

Studie 1 evaluerede responset ved ugerne 30, 54 og 102 i en placebokontrolleret studie hos 428 patienter med aktiv reumatoid arthritis på trods af behandling med methotrexat. Omkring 50 % af patienterne var i funktionsklasse III. Patienterne fik placebo, 3 mg/kg eller 10 mg/kg infliximab i ugerne 0, 2 og 6, samt hver 4. eller 8. uge herefter. Alle patienterne fik konstante methotrexat doser (median 15 mg/uge) i 6 måneder før inklusionen og skulle fortsætte med konstante doser under hele studiet.

Resultater fra uge 54 (ACR20, total van der Heijde-modified Sharp score og HAQ) er vist i tabel 3. Højere grader af klinisk respons (ACR50 og ACR70) blev set i alle infliximab-grupper ved 30 og 54 uger sammenlignet med methotrexat alene.

En reduktion i hastigheden af progressionen af strukturel ledskade (erosioner og forsnævring af ledspalte) blev set i alle infliximab-grupper ved 54 uger (tabel 3).

De virkninger, der sås ved 54 uger, blev opretholdt i 102 uger. På grund af et antal behandlingsophør, kan størrelsen af forskellen i effekt mellem infliximab og methotrexat alene ikke defineres.

Tabel 3
Virkninger på ACR20, strukturel ledskade og fysisk funktionsevne ved uge 54, studie 1

	Kontrol ^a	infliximab ^b				
		3 mg/kg hver 8. uge	3 mg/kg hver 4. uge	10 mg/kg hver 8. uge	10 mg/kg hver 4. uge	Alle infliximab ^b
Patienter med ACR20 respons /Patienter evalueret (%)	15/88 (17 %)	36/86 (42 %)	41/86 (48 %)	51/87 (59 %)	48/81 (59 %)	176/340 (52 %)
Total score ^d (van der Heijde-modified Sharp score)						

Ændring fra <i>baseline</i> (Gennemsnit $\pm$ SD ^c)	7,0 $\pm$ 10,3	1,3 $\pm$ 6,0	1,6 $\pm$ 8,5	0,2 $\pm$ 3,6	-0,7 $\pm$ 3,8	0,6 $\pm$ 5,9
Median ^c (Interkvartil interval)	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)
Patienter uden forværring/patienter evalueret (%) ^c	13/64 (20 %)	34/71 (48 %)	35/71 (49 %)	37/77 (48 %)	44/66 (67 %)	150/285 (53 %)
HAQ ændring fra <i>baseline</i> over tiden ^e (patienter evalueret)	87	86	85	87	81	339
Gennemsnit $\pm$ SD ^c	0,2 $\pm$ 0,3	0,4 $\pm$ 0,3	0,5 $\pm$ 0,4	0,5 $\pm$ 0,5	0,4 $\pm$ 0,4	0,4 $\pm$ 0,4

^a Kontrol = Alle patienter havde aktiv RA på trods af behandling med stabile methotrexat-doser i 6 måneder før inklusion og skulle fortsætte på stabile doser gennem studiet. Samtidig anvendelse af stabile doser af orale kortikosteroider ($\leq$ 10 mg/dag) og/eller NSAIDs var tilladt, og folatsupplement blev givet.

^b Alle infliximab doser er givet i kombination med methotrexat og folat samt eventuelt kortikosteroider og/eller NSAIDs

^c $p < 0,001$, for hver infliximab-behandlingsgruppe *versus* kontrol

^d Større værdier indikerer mere uarbejdsdygtighed.

^e HAQ = Health Assessment Questionnaire; større værdier indikerer mindre uarbejdsdygtighed.

Studie 2 evaluerede respons ved uge 54 hos 1.004 methotrexat naive patienter med tidlig ($\leq$ 3 års sygdomsvarighed, median 0,6 år) aktiv reumatoid arthritis (median antallet af hævede og ømme led var henholdsvis 19 og 31). Alle patienter fik methotrexat (optimeret til 20 mg/uge ved uge 8) og enten placebo, 3 mg/kg eller 6 mg/kg infliximab i ugerne 0, 2 og 6 samt hver 8. uge derefter. Resultaterne fra uge 54 er vist i tabel 4.

Efter 54 ugers behandling resulterede begge doser af infliximab + methotrexat i statistisk signifikant større forbedring i tegn og symptomer sammenlignet med methotrexat alene, målt ved andelen af patienter, der opnåede ACR20, 50 og 70 respons.

I studie 2 havde mere end 90 % af patienterne mindst to bedømmelsesværdige røntgenbilleder. Reduktionen i progressionshastigheden af strukturel skade blev observeret ved ugerne 30 og 54 i infliximab + methotrexat grupperne sammenlignet med methotrexat alene.

Tabel 4
Effekter på ACRn, strukturel ledske og fysisk funktion ved uge 54, studie 2

		infliximab + MTX		
	Placebo + MTX	3 mg/kg	6 mg/kg	Kombineret
Forsøgspersoner randomiseret	282	359	363	722
Procentvis ACR forbedring				
Gennemsnit $\pm$ SD ^a	24,8 $\pm$ 59,7	37,3 $\pm$ 52,8	42,0 $\pm$ 47,3	39,6 $\pm$ 50,1
Ændring fra <i>baseline</i> i total van der Heijde modificeret Sharp score ^b				
Gennemsnit $\pm$ SD ^a	3,70 $\pm$ 9,61	0,42 $\pm$ 5,82	0,51 $\pm$ 5,55	0,46 $\pm$ 5,68
Median	0,43	0,00	0,00	0,00
Forbedring fra <i>baseline</i> i HAQ gennemsnitligt over tid fra uge 30 til uge 54 ^c				
Gennemsnit $\pm$ SD ^d	0,68 $\pm$ 0,63	0,80 $\pm$ 0,65	0,88 $\pm$ 0,65	0,84 $\pm$ 0,65

^a $p < 0,001$, for hver infliximab-behandlingsgruppe mod kontrol.

^b højere værdier indikerer mere ledske.

^c HAQ = Health Assessment Questionnaire; højere værdier indikerer mindre handicap.

^d $p = 0,030$ og $< 0,001$ for henholdsvis 3 mg/kg og 6 mg/kg behandlingsgruppen mod placebo + MTX.

Data, som underbygger dosistitrering ved reumatoid arthritis, stammer fra studie 1, studie 2 og studie 3. Studie 3 var et randomiseret, multicenter, dobbeltblindet, 3-armet, parallel-gruppe sikkerhedsstudie. I en af armene (gruppe 2, $n = 329$) blev patienter med utilstrækkeligt respons tilladt dosisjustering med 1,5 mg/kg intervaller fra 3 op til 9 mg/kg. Størstedelen af patienterne (67 %) behøvede ingen dosisjustering. Af de patienter som behøvede dosisjustering opnåede 80 % klinisk respons og størstedelen af disse (64 %) behøvede kun en justering med 1,5 mg/kg.

Crohns sygdom, voksne

Induktionsbehandling af moderat til svært aktiv Crohns sygdom

Effekten af en endosis behandling med infliximab blev vurderet hos 108 patienter med aktiv Crohns sygdom (Crohn's Disease Activity Index (CDAI) $\geq 220 \leq 400$) i et randomiseret, dobbeltblindet, placebokontrolleret, dosis-virknings studie. Af disse 108 patienter blev 27 behandlet med den anbefalede dosis på 5 mg/kg infliximab. Alle patienter havde haft utilstrækkelig effekt af tidligere konventionel behandling. Samtidig brug af stabile doser af konventionel behandling var tilladt, og 92 % af patienterne fortsatte brugen af disse behandlinger.

Det primære endepunkt var andelen af patienter, der oplevede en klinisk effekt, bestemt som en nedgang i CDAI på ≥ 70 point fra *baseline* ved 4-ugers evalueringen og uden stigning i brugen af lægemidler eller kirurgiske indgreb for Crohns sygdom. Patienter, der reagerede i uge 4, fulgtes til uge 12. Sekundære endepunkter omfattede andelen af patienter i klinisk remission i uge 4 (CDAI < 150) og den kliniske respons på længere sigt.

I uge 4 efter indgivelse af en enkelt dosis opnåede 22/27 (81 %) af de infliximab-behandlede patienter, der fik 5 mg/kg dosen en klinisk effekt mod 4/25 (16 %) af placebopatienterne ($p < 0,001$). I uge 4 opnåede endvidere 13/27 (48 %) af infliximab-behandlede patienter en klinisk remission (CDAI < 150) i forhold til 1/25 (4 %) af placebobehandlede patienter. Der konstateredes en effekt inden for 2 uger med maksimal effekt efter 4 uger. Ved den sidste observation efter 12 uger sås stadig effekt hos 13/27 (48 %) af patienterne behandlet med infliximab.

Vedligeholdelsesbehandling af moderat til svært aktiv Crohns sygdom hos voksne

Effekten af gentagne infusioner med infliximab blev undersøgt i et 1-års klinisk studie 4. I alt 573 patienter med moderat til svær aktiv Crohns sygdom (CDAI $\geq 220 \leq 400$) fik en enkelt infusionsdosis på 5 mg/kg ved uge 0. 178 af de 580 inkluderede patienter (30,7 %) blev defineret som

havende svær sygdom (CDAI score > 300 og samtidig kortikoid og/eller immunsupprimerende behandling) svarende til populationen defineret i indikationen (se pkt. 4.1). I uge 2 blev alle patienter bedømt til klinisk respons og randomiseret til en af 3 behandlingsgrupper; en placebo-vedligeholdelsesgruppe, en 5 mg/kg vedligeholdelsesgruppe og en 10 mg/kg vedligeholdelsesgruppe. Alle 3 grupper modtog gentagne infusioner i uge 2 og 6 samt hver 8. uge derefter.

Af de 573 randomiserede patienter, opnåede 335 (58 %) klinisk respons ved uge 2. Disse patienter blev klassificeret som uge-2 responderende og blev inkluderet i den primære analyse (se tabel 5). Blandt patienter klassificeret som non-responderende ved uge 2, opnåede 32 % (26/81) i placebo-vedligeholdelsesgruppen og 42 % (68/163) i infliximab-gruppen klinisk respons ved uge 6. Der var herefter ingen forskel mellem grupperne i antallet af sene responderende.

De co-primære endepunkter var forholdet af patienter i klinisk remission (CDAI < 150) ved uge 30 og tiden til tab af respons efter uge 54. Kortikosteroid nedtrapning var tilladt efter uge 6.

Tabel 5
Effekter på respons og remissionshastighed hos patienter med moderat til svært aktiv Crohns sygdom, data fra studie 4 (uge-2 responderende)

	Studie 4 (uge-2 responderende)		
	% Patienter		
	Placebo- vedligeholdelse (n = 110)	infliximab- vedligeholdelse 5 mg/kg (n = 113) (p-værdi)	infliximab- vedligeholdelse 10 mg/kg (n = 112) (p-værdi)
Median tid til tab af respons frem til uge 54	19 uger	38 uger (0,002)	> 54 uger (< 0,001)
Uge 30			
Klinisk respons ^a	27,3	51,3 (< 0,001)	59,1 (< 0,001)
Klinisk remission	20,9	38,9 (0,003)	45,5 (< 0,001)
Steroidfri remission	10,7 (6/56)	31,0 (18/58) (0,008)	36,8 (21/57) (0,001)
Uge 54			
Klinisk respons ^a	15,5	38,1 (< 0,001)	47,7 (< 0,001)
Klinisk remission	13,6	28,3 (0,007)	38,4 (< 0,001)
Vedblivende steroidfri remission ^b	5,7 (3/53)	17,9 (10/56) (0,075)	28,6 (16/56) (0,002)

^a Reduktion i CDAI $\geq$ 25 % og $\geq$ 70 point.

^b CDAI < 150 ved både uge 30 og 54. De patienter, der fik kortikosteroider ved *baseline*, fik ikke kortikosteroider i de 3 måneder forud for uge 54.

I begyndelsen af uge 14 fik patienter, der havde responderet på behandling, men efterfølgende mistet deres kliniske fordel, lov til at krydse over til en infliximab-dosis på 5 mg/kg højere end den dosis hvortil de oprindeligt var randomiseret. Niogfirs procent (50/56) af patienterne, der mistede klinisk respons på infliximab 5 mg/kg vedligeholdelsesbehandling efter uge 14, responderede på behandling med infliximab 10 mg/kg.

Forbedring af målene for livskvalitet, reduktion i sygdomsrelateret hospitaliseringer og brug af kortikosteroid sås for infliximab-vedligeholdelsesgrupperne sammenlignet med placebo-vedligeholdelsesgruppen ved ugerne 30 og 54.

Infliximab med eller uden AZA blev vurderet i et randomiseret, dobbeltblind studie med aktiv komparator hos 508 voksne patienter med moderat til svær Crohns sygdom (CDAI $\geq$ 220 $\leq$ 450).

Patienterne var naive i forhold til biologiske lægemidler og immunsuppressiva og havde en median sygdomsvarighed på 2,3 år. Ved baseline fik 27,4 % af patienterne systemiske kortikosteroider, 14,2 % af patienterne fik budesonid, og 54,3 % af patienterne fik 5-ASA-stoffer. Patienterne blev randomiseret til at få AZA monoterapi, infliximab-monoterapi eller infliximab plus AZA kombinationsterapi. Infliximab blev indgivet med en dosis på 5 mg/kg i ugerne 0, 2, 6 og derefter hver 8. uge. AZA blev givet med en dosis på 2,5 mg/kg dagligt.

Studiets primære endepunkt var kortikosteroidfri klinisk remission i uge 26, defineret som patienter i klinisk remission (CDAI < 150), som i mindst 3 uger ikke havde taget orale systemiske kortikosteroider (prednison eller lignende) eller budesonid i en dosis på > 6 mg/dag. Resultaterne ses i tabel 6. Andelen af patienter med slimhindeheling i uge 26 var signifikant større i grupperne, der fik infliximab plus AZA (43,9 %; $p < 0,001$) eller infliximab-monoterapi (30,1 %; $p = 0,023$) sammenlignet med AZA-monoterapigruppen (16,5 %).

Tabel 6
Procent af patienter med Crohns sygdom, som opnåede kortikosteroidfri klinisk remission i uge 26

	AZA Monoterapi	infliximab Monoterapi	infliximab + AZA Kombinationsterapi
Uge 26			
Alle randomiserede patienter	30,0 % (51/170)	44,4 % (75/169) ($p = 0,006$)*	56,8 % (96/169) ($p < 0,001$)*

* P-værdier repræsenterer hver infliximab-behandlingsgruppe vs. AZA monoterapi.

En tilsvarende tendens til opnåelse af kortikosteroidfri klinisk remission blev observeret i uge 50. Desuden blev der observeret forbedret livskvalitet ved infliximab-behandling, målt med IBDQ.

Induktionsbehandling af fistulerende, aktiv Crohns sygdom

Effekten blev også vurderet i et randomiseret, dobbeltblind, placebokontrolleret studie hos 94 patienter med fistulerende Crohns sygdom, som havde fistler af mindst 3 måneders varighed. Enogtredive af disse patienter blev behandlet med infliximab 5 mg/kg. Cirka 93 % af patienterne havde tidligere fået antibiotika eller immunsupprimerende behandling.

Samtidig brug af stabile doser af konventionel behandling var tilladt, og 83 % af patienterne fortsatte brugen af mindst en af disse behandlinger. Patienterne modtog tre doser af enten placebo eller infliximab i uge 0, 2 og 6. Patienterne fulgtes indtil uge 26. Det primære endepunkt var andelen af patienter, der oplevede en klinisk effekt, bestemt som ≥ 50 % reduktion fra basislinien i antallet af fistler, drænet ved forsigtigt tryk, ved mindst to på hinanden følgende besøg (med 4 ugers mellemrum) uden øget brug af lægemidler eller kirurgisk indgreb for Crohns sygdom.

Otteogtres procent (21/31) af patienter behandlet med infliximab, der fik et 5 mg/kg doseringsregimen, opnåede en klinisk effekt mod 26 % (8/31) af placebobehandlede patienter ($p = 0,002$). Mediantiden, til der registreredes en effekt i gruppen behandlet med infliximab, var 2 uger. Medianvarigheden af respons var 12 uger. Det lykkedes desuden at lukke alle fistler hos 55 % af infliximab-behandlede patientersammenlignet med 13 % af patienter behandlet med placebo ($p = 0,001$).

Vedligeholdelsesbehandling af fistulerende, aktiv Crohns sygdom

Effekten af gentagne infusioner med infliximab hos patienter med fistulerende Crohns sygdom blev undersøgt i et 1-års klinisk studie (klinisk studie 5). I alt 306 patienter fik 3 doser infliximab på 5 mg/kg i ugerne 0, 2 og 6. Ved *baseline* havde 87 % af patienterne perianale fistler, 14 % havde abdominale fistler, 9 % havde rectovaginale fistler. Median CDAI scoren var 180. Ved uge 14 blev 282 patienter bedømt til klinisk respons og randomiseret til at få enten placebo eller 5 mg/kg infliximab hver 8. uge til og med uge 46.

Uge 14-responderende (195/282) blev analyseret for det primære endepunkt, som var tiden fra randomisering til tab af respons (se tabel 7). Kortikosteroid nedtrapning var tilladt efter uge 6.

Tabel 7
Effekter på responshastighed hos patienter med fistulerende Crohns sygdom, data fra studie 5 (uge-14 responderende)

	Studie 5 (uge-14 responderende)		
	Placebo Vedligeholdelse (n = 99)	infliximab Vedligeholdelse (5 mg/kg) (n = 96)	p-værdi
Median tid til tab af respons efter uge 54	14 uger	> 40 uger	< 0,001
Uge 54			
Fistula Respons (%) ^a	23,5	46,2	0,001
Komplet fistula respons (%) ^b	19,4	36,3	0,009

^a A $\geq$ 50 % reduktion fra *baseline* i antallet af drænede fistulaer over en periode på $\geq$ 4 uger.

^b Fravær af alle drænede fistulaer.

I begyndelsen af uge 22 blev patienter, der initialt responderede på behandling og efterfølgende mistede deres respons, kvalificeret til at krydse over til aktiv genbehandling hver 8. uge på en infliximab-dosis 5 mg/kg højere end den dosis, hvortil de oprindeligt blev randomiseret. Blandt patienter i infliximab-gruppen 5 mg/kg, der krydsede over på grund af tab af fistula respons efter uge 22, responderede 57 % (12/21) på genbehandling med infliximab 10 mg/kg hver 8. uge.

Der var ingen signifikant forskel mellem placebo og infliximab i andelen af patienter med forlænget lukning af alle fistler til og med uge 54, med symptomer som proctalgi, abscesser og urinrørsinfektion eller i antallet af nyudviklede fistler under behandlingen.

Vedligeholdelsesbehandling med infliximab hver 8. uge reducerede sygdomsrelateret hospitalisering og kirurgiske indgreb signifikant sammenlignet med placebo. Endvidere blev en reduktion i kortikosteroidanvendelsen og forbedring af livskvalitet observeret.

Colitis ulcerosa hos voksne

Sikkerhed og effekt ved infliximab blev vurderet i to (studie 6 og 7) randomiserede, dobbeltblinde, placebokontrollerede kliniske studier hos voksne patienter med moderat til svær, aktiv colitis ulcerosa (Mayo score 6 til 12; Endoskopi subscore $\geq$ 2) med et utilstrækkeligt respons på konventionel behandling [orale kortikosteroider, aminosalicylater og/eller immunmodulatorer (6-MP, AZA)]. Samtidig anvendelse af stabile doser af orale aminosalicylater, kortikosteroider og/eller immunmodulatorer var tilladt. I begge studier var patienterne randomiseret til at få enten placebo, 5 mg/kg infliximab eller 10 mg/kg infliximab i uge 0, 2, 6, 14 og 22, og i studie 6 i uge 30, 38 og 46. Kortikosteroidnedtrapning var tilladt efter uge 8.

Tabel 8
Effekt på klinisk respons hos voksne patienter med moderat til svært aktiv ulcerøs colitis, klinisk remission og slimhindeheling i uge 8 og 30.
Kombinerede resultater fra studie 6 og 7.

	infliximab			
	Placebo	5 mg/kg	10 mg/kg	Kombineret
Randomiserede forsøgspersoner	244	242	242	484
Procent forsøgspersoner i klinisk respons og i vedvarende klinisk respons				
Klinisk respons i uge 8 ^a	33,2 %	66,9 %	65,3 %	66,1 %
Klinisk respons i uge 30 ^a	27,9 %	49,6 %	55,4 %	52,5 %
Vedvarende respons (klinisk respons både i uge 8 og uge 30) ^a	19,3 %	45,0 %	49,6 %	47,3 %
Procent forsøgspersoner i klinisk remission og vedvarende remission				
Klinisk remission i uge 8 ^a	10,2 %	36,4 %	29,8 %	33,1 %
Klinisk remission i uge 30 ^a	13,1 %	29,8 %	36,4 %	33,1 %
Vedvarende remission (i remission både i uge 8 og uge 30) ^a	5,3 %	19,0 %	24,4 %	21,7 %
Procent forsøgspersoner med slimhindeheling				
Slimhindeheling i uge 8 ^a	32,4 %	61,2 %	60,3 %	60,7 %
Slimhindeheling i uge 30 ^a	27,5 %	48,3 %	52,9 %	50,6 %

^a $p < 0,001$, for hver infliximab-behandlingsgruppe mod placebo.

Effekten af infliximab i uge 54 blev undersøgt i studie 6.

Ved 54 uger var 44,9 % af patienterne i den kombinerede infliximab-behandlingsgruppe i klinisk respons sammenlignet med 19,8 % i placebobehandlingsgruppen ($p < 0,001$). Klinisk remission og slimhindeheling forekom i en større andel af patienterne i den kombinerede infliximab-behandlingsgruppe sammenlignet med placebobehandlingsgruppen i uge 54 (henholdsvis 34,6 % mod 16,5 %, $p < 0,001$ og 46,1 % mod 18,2 %, $p < 0,001$). Andelen af patienter i vedvarende respons og vedvarende remission i uge 54 var større i den kombinerede infliximab-behandlingsgruppe end i placebobehandlingsgruppen (henholdsvis 37,9 % mod 14,0 %, $p < 0,001$ og 20,2 % mod 6,6 %, $p < 0,001$).

En større andel patienter i den kombinerede infliximab-behandlingsgruppe var i stand til at afbryde kortikosteroider og stadig blive i klinisk remission sammenlignet med placebobehandlingsgruppen i både uge 30 (22,3 % mod 7,2 %, $p < 0,001$, samlede studie 6 og studie 7 data) og uge 54 (21,0 % mod 8,9 %, $p = 0,022$, studie 6 data).

Den samlede data analyse for studie 6 og studie 7 og deres forlængelser, som blev analyseret fra *baseline* til uge 54, viste en reduktion af colitis ulcerosa-relaterede hospitalsindlæggelser og kirurgiske indgreb med infliximab-behandling. Antallet af hospitalsindlæggelser relateret til colitis ulcerosa var signifikant lavere i 5 og 10 mg/kg infliximab-behandlingsgrupperne end i placebogruppen (gennemsnitligt antal hospitalsindlæggelser per 100 forsøgsperson-år: 21 og 19 *versus* 40 i placebogruppen; hhv. $p = 0,019$ og $p = 0,007$). Antallet af kirurgiske indgreb relateret til colitis ulcerosa var også lavere i 5 og 10 mg/kg infliximab-behandlingsgrupperne end i placebogruppen (gennemsnitligt antal kirurgiske indgreb per 100 forsøgsperson-år: 22 og 19 *versus* 34; hhv. $p = 0,145$ og $p = 0,022$).

Andelen af forsøgspersoner, som fik foretaget kolektomi på et hvilket som helst tidspunkt indenfor 54 uger efter den første infusion af studiemedicin, blev samlet fra studie 6 og studie 7 og deres forlængelser. Der var færre forsøgspersoner, som fik foretaget kolektomi i 5 mg/kg infliximab-gruppen (28/242 eller 11,6 % [N.S.] og 10 mg/kg infliximab-gruppen (18/242 eller 7,4 % [$p = 0,011$]) end i placebogruppen (36/244; 14,8 %).

Reduktionen i hyppigheden af kolektomi blev også undersøgt i et anden randomiseret, dobbelblind studie af hospitaliserede patienter (n = 45) med moderat til svær aktiv colitis ulcerosa, som ikke responderede på intravenøse kortikosteroider, og som derfor havde større risiko for kolektomi. Der forekom signifikant færre kolektomier indenfor 3 måneder fra studieinfusion hos patienter, der fik en enkelt dosis 5 mg/kg infliximab sammenlignet med patienter, der fik placebo (hhv. 29,2 % *versus* 66,7 %, p = 0,017).

Infliximab forbedrede livskvaliteten i studie 6 og studie 7, hvilket bekræftedes ved statistisk signifikant forbedring i både et sygdomsspecifikt mål, IBDQ, og ved forbedring i den almindelige 36-punkt korte udgave af spørgeskema SF-36.

Ankyloserende spondylitis hos voksne

Infliximabs effekt og sikkerhed blev undersøgt i to multicenter, dobbelblind, placebokontrollerede studier hos 8 og 9, hos patienter med aktiv ankyloserende spondylitis (Bath Ankylosing Spondylitis Disease Activity Index [BASDAI] score ≥ 4 og spinalsmerte ≥ 4 på en skala på 1-10).

I det første studie (studie 8), som havde en dobbelblind fase på 3 måneder, modtog 70 patienter enten 5 mg/kg infliximab eller placebo i uge 0, 2, 6 (35 patienter i hver gruppe). I uge 12 blev placebopatients skiftet over til infliximab 5 mg/kg hver 6. uge indtil uge 54. Efter studiets første år fortsatte 53 patienter i en open-label forlængelse til uge 102.

I det andet kliniske studie (studie 9) blev 279 patienter randomiseret til behandling med enten placebo (gruppe 1, n = 78) eller 5 mg/kg infliximab (gruppe 2, n = 201) i uge 0, 2 og 6 og derefter hver 6. uge indtil uge 24. Derefter fortsatte alle patienterne på infliximab hver 6. uge til uge 96. Gruppe 1 fik 5 mg/kg infliximab. Patienter i gruppe 2, som havde en BASDAI ≥ 3 ved 2 på hinanden følgende konsultationer, fik 7,5 mg/kg infliximab hver 6. uge startende med uge 36 og frem til uge 96.

I det andet kliniske studie (studie 9) sås forbedring af tegn og symptomer så tidligt som i uge 2. I uge 24 var antallet af ASAS 20 responders 15/78 (19 %) i placebogruppen og 123/201 (61 %) i gruppen, der fik 5 mg/kg infliximab (p < 0,001). Der var 95 patienter fra gruppe 2, som fortsatte på 5 mg/kg hver 6. uge. I 102. uge var 80 patienter stadig på infliximab-behandling og blandt disse var 71 (89 %) ASAS 20 responders.

I det første studie (studie 8) sås forbedring af tegn og symptomer så tidligt som i uge 2. I uge 12 var antallet af BASDAI 50 responders 3/35 (9 %) i placebogruppen og 20/35 (57 %) i 5 mg/kg gruppen (p < 0,01). Der var 53 patienter, som fortsatte på 5 mg/kg hver 6. uge. I 102. uge var 49 patienter stadig på infliximab-behandling, og blandt disse var 30 (61 %) BASDAI 50 responders.

I begge studier blev fysisk funktion og livskvalitet målt ved BASFI og den fysiske delscore af SF-36 blev også signifikant forbedret.

Psoriasis arthritis hos voksne

Effekt og sikkerhed blev vurderet i to dobbeltblinde, placebokontrollerede multicenterstudier hos patienter med aktiv psoriasis arthritis (studie 10 og 11).

I det første kliniske studie (studie 10) blev effekt og sikkerhed af infliximab undersøgt hos 104 patienter med aktiv polyartikulær psoriasis arthritis. Under den 16 uger lange dobbeltblinde fase fik patienterne enten 5 mg/kg infliximab eller placebo i uge 0, 2, 6 og 14 (52 patienter i hver gruppe). Startende i uge 16 blev placebobehandlede patienter skiftet til infliximab, og alle patienter fik herefter 5 mg/kg infliximab hver 8. uge frem til uge 46. Efter studiets første år fortsatte 78 patienter i en open-label forlængelse til uge 98.

I det andet kliniske studie (studie 11) blev effekt og sikkerhed af infliximab undersøgt hos 200 patienter med aktiv psoriasis arthritis (≥ 5 hævede led og ≥ 5 ømme led). 46 % af patienterne fortsatte på stabile doser methotrexat (≤ 25 mg/uge). Under den 24 ugers dobbeltblinde fase modtog

patienterne enten 5 mg/kg infliximab eller placebo i ugerne 0, 2, 6, 14 og 22 (100 patienter i hver gruppe). I uge 16 blev 47 placebopatienter med < 10 % forbedring fra udgangspunktet i både hævede og ømme led flyttet til infliximab-induktion (tidlig overflytning). I uge 24 blev alle placebobehandlede patienter flyttet over til infliximab-induktion. Dosis fortsatte for alle patienter til og med uge 46.

De vigtigste resultater for effekt i studie 10 og studie 11 hos patienter med aktiv psoriatisk arthritis er vist i tabel 9 nedenfor:

Tabel 9						
Effekt på ACR og PASI hos patienter med aktiv psoriatisk arthritis i studie 10 og studie 11						
	Studie 10			Studie 11*		
	Placebo (uge 16)	infliximab (uge 16)	infliximab (uge 98)	Placebo (uge 24)	infliximab (uge 24)	infliximab (uge 54)
Randomiserede patienter	52	52	Ikke aktuel ^a	100	100	100
ACR respons (% af patienter)						
N	52	52	78	100	100	100
ACR 20 respons*	5 (10 %)	34 (65 %)	48 (62 %)	16 (16 %)	54 (54 %)	53 (53 %)
ACR 50 respons*	0 (0 %)	24 (46 %)	35 (45 %)	4 (4 %)	41 (41 %)	33 (33 %)
ACR 70 respons*	0 (0 %)	15 (29 %)	27 (35 %)	2 (2 %)	27 (27 %)	20 (20 %)
PASI respons (% af patienter) ^b						
N				87	83	82
PASI 75 respons**				1 (1 %)	50 (60 %)	40 (48.8 %)

* ITT-analyser med emner med manglende data blev inkluderet som ikke-responderende.

^a Uge 98 data for studie 10 inkluderer kombineret placebo cross-over og infliximab-patienter, der deltog i den åbne undersøgelse.

^b Baseret på patienter med PASI > 2.5 ved baseline for studie 10, og patienter med > 3 % BSA psoriasis hud påvirkning ved baseline af studie 11.

** PASI 75 respons for studie 10 ikke inkluderet som følge af lav N; $p < 0.001$ for infliximab vs. placebo i uge 24 for studie 11.

I studie 10 og studie 11 hos patienter med aktiv psoriatisk arthritis blev klinisk respons observeret så tidligt som uge 2 og blev bibeholdt henholdsvis til og med uge 98 og uge 54. Effekten har været demonstreret med eller uden samtidig brug af methotrexat. Reduktion i parametrene for perifere aktivitetskarakteristika på psoriasis arthritis (såsom antal hævede led, antal smertefulde/ømme led, dactylitis og tilstedeværelse af entesopati) sås hos infliximab-behandlede patienter.

Radiografiske ændringer blev vurderet i studie 11. Røntgenbilleder af hænder og fødder blev indsamlet ved *baseline*, uge 24 og 54. Infliximab-behandling reducerede udviklingshastigheden af perifere ledskeader sammenlignet med placebobehandling ved det primære endepunkt i uge 24. Endepunkt blev målt ved ændring fra *baseline* i samlet modificeret vdH-S score (middel $\pm$ SD score var $0,82 \pm 2,62$ i placebogruppen sammenlignet med $-0,70 \pm 2,53$ i infliximab-gruppen; $p < 0,001$). I infliximab-gruppen forblev middelændringen i samlet modificeret vdH-S score under 0 i uge 54.

Infliximab-behandlede patienter viste signifikant forbedring i fysisk funktionsevne, vurderet ved HAQ. Signifikant forbedring i helbredsrelateret livskvalitet blev også påvist, målt med den fysiske og mentale component summary score af SF-36 i studie 11.

Psoriasis hos voksne

Effekten af infliximab blev vurderet i to multicenter, randomiserede, dobbeltblinde studier: studie 12 og 13. Patienter i begge studier havde plaque psoriasis (Body Surface Area [BSA] ≥ 10 % og Psoriasis Area and Severity Index [PASI] score ≥ 12). Det primære endepunkt i begge studier var procenten af patienter, som opnåede ≥ 75 % forbedring i PASI fra *baseline* i uge 10.

Studie 12 vurderede effekten af infliximab induktionsbehandling hos 249 patienter med plaque psoriasis, som tidligere havde fået PUVA eller systemisk behandling. Patienterne fik enten 3 eller, 5 mg/kg infliximab eller placeboinfusioner i uge 0, 2 og 6. Patienter med en PGA score ≥ 3 havde mulighed for at få en yderligere infusion af den samme behandling i uge 26.

I studie 12 hos patienter med plaque psoriasis var andelen af patienter, der opnåede PASI 75 i uge 10 71,7 % i 3 mg/kg infliximab-gruppen, 87,9 % i 5 mg/kg infliximab-gruppen og 5,9 % i placebogruppen ($p < 0,001$). I uge 26, tyve uger efter den sidste induktionsdosis, var 30% af patienterne i 5 mg/kg gruppen og 13,8 % af patienterne i 3 mg/kg gruppen PASI 75 respondere. Mellem uge 6 og 26 vendte symptomerne på psoriasis gradvis tilbage med en median tid til sygdomsrelaps på > 20 uger. Ingen rebound sås.

Studie 13 vurderede effekten af infliximab induktions- og vedligeholdelsesbehandling hos 378 patienter med plaque psoriasis. Patienterne fik 5 mg/kg infliximab eller placebo infusioner i uge 0, 2 og 6 efterfulgt af vedligeholdelsesbehandling hver 8. uge indtil uge 22 i placebogruppen og indtil uge 46 i infliximab-gruppen. I uge 24 krydsede placebogruppen over til infliximab induktionsbehandling (5 mg/kg) efterfulgt af infliximab vedligeholdelsesbehandling (5 mg/kg). Neglepsoriasis blev vurderet ved brug af Nail Psoriasis Severity Index (NAPSI). Tidligere behandling med PUVA, methotrexat, ciclosporin eller acitretin var modtaget af 71,4 % af patienterne, selv om de ikke nødvendigvis var behandlingsresistente. Nøgleresultater præsenteres i tabel 10. Hos infliximab-behandlede personer var signifikant PASI 50 respons tydelig ved det første besøg (uge 2) og PASI 75 respons ved det andet besøg (uge 6). Effekten var den samme i undergruppen af patienter, der var eksponeret for tidligere systemiske behandlinger sammenlignet med den totale studiepopulation.

Tabel 10
Resumé af PASI respons, PGA-respons og andel patienter, hvis negle alle var fri for psoriasis i uge 10, 24 og 50. Studie 13

	Placebo → infliximab 5 mg/kg (i uge 24)	infliximab 5 mg/kg
Uge 10		
N	77	301
≥ 90 % forbedring	1 (1,3 %)	172 (57,1 %) ^a
≥ 75 % forbedring	2 (2,6 %)	242 (80,4 %) ^a
≥ 50 % forbedring	6 (7,8 %)	274 (91,0 %)
PGA helt væk (0) eller minimale (1)	3 (3,9 %)	242 (82,9 %) ^{ab}
PGA helt væk (0), minimale (1) eller lette (2)	14 (18,2 %)	275 (94,2 %) ^{ab}
Uge 24		
N	77	276
≥ 90 % forbedring	1 (1,3 %)	161 (58,3 %) ^a
≥ 75 % forbedring	3 (3,9 %)	227 (82,2 %) ^a
≥ 50 % forbedring	5 (6,5 %)	248 (89,9 %)
PGA helt væk (0) eller minimale (1)	2 (2,6 %)	203 (73,6 %) ^a
PGA helt væk (0), minimale (1) eller lette (2)	15 (19,5 %)	246 (89,1 %) ^a
Uge 50		
N	68	281
≥ 90 % forbedring	34 (50,0 %)	127 (45,2 %)
≥ 75 % forbedring	52 (76,5 %)	170 (60,5 %)
≥ 50 % forbedring	61 (89,7 %)	193 (68,7 %)
PGA helt væk (0) eller minimale (1)	46 (67,6 %)	149 (53,0 %)
PGA helt væk (0), minimale (1) eller lette (2)	59 (86,8 %)	189 (67,3 %)
Alle negle fri for psoriasis^c		
Uge 10	1/65 (1,5 %)	16/235 (6,8 %) 58/223
Uge 24	3/65 (4,6 %)	(26,0 %) ^a
Uge 50	27/64 (42,2 %)	92/226 (40,7 %)

^a p < 0,001, for hver infliximab-behandlingsgruppe *versus* kontrol.

^b N = 292.

^c Analysen var baseret på patienter med neglepsoriasis ved *baseline* (81,8 % af patienterne). Gennemsnitlig NAPSI-score ved *baseline* var hhv. 4,6 og 4,3 i infliximab- og placebo-gruppen.

Der blev registreret signifikante forbedringer fra *baseline* i DLQI (p < 0,001) og de fysiske og mentale del-scorer af SF 36 (p < 0,001 for hver enkelt delssammenligning).

Pædiatrisk population

Crohns sygdom hos børn (6 til 17 år)

I studie 14 med Crohns sygdom hos børn fik 112 patienter (6 til 17 år, median alder 13,0 år) med moderat til svær aktiv Crohns sygdom (median pædiatrisk CDAI på 40) og utilstrækkelig respons på konventionel behandling 5 mg infliximab/kg i ugerne 0, 2 og 6. Alle patienterne skulle være på en stabil dosis af 6-MP, AZA eller MTX (35 % fik også kortikosteroid ved *baseline*). De patienter, som af investigator blev vurderet til at have et klinisk respons i uge 10, blev randomiseret og fik 5 mg/kg infliximab enten hver 8. eller hver 12. uge som et vedligeholdelsesbehandlingsregime. Hvis respons forsvandt under vedligeholdelsesbehandlingen, var *cross-over* til en højere dosis (10 mg/kg) og/eller kortere doseringsinterval (hver 8. uge) tilladt. Hos 32 evaluerbare patienter blev doseringen ændret (9 personer i 8. ugers gruppen og 23 i 12. ugers gruppen). Fireogtyve af disse patienter (75,0%) genvandt klinisk respons efter *cross-over*.

Andelen af personer med klinisk respons i uge 10 var 88,4 % (99/112), og andelen af personer, som opnåede klinisk remission i uge 10, var 58,9 % (66/112).

I uge 30 var andelen af personer med klinisk remission højere i 8-ugers gruppen (59,6 %; 31/52) end i 12-ugers gruppen (35,3 %, 18/51; $p = 0,013$). I uge 54 var tallene 55,8 % (29/52) og 23,5 % (12/51) for henholdsvis 8-ugers gruppen og 12-ugers gruppen ($p < 0,001$). Data om fistler blev uddraget fra PCDAI-score. Af de 22 personer som havde fistler ved *baseline*, var henholdsvis 63,6 % (14/22), 59,1 % (13/22) og 68,2 % (15/22) i fuldstændig fistelrespons i uge 10, 30 og 54 i de kombinerede 8-ugers og 12-ugers vedligeholdelsesgrupper.

Derudover blev der observeret statistisk og klinisk signifikante forbedringer af livskvalitet og højde såvel som en signifikant reduktion i brug af kortikosteroid i forhold til *baseline*.

Colitis ulcerosa hos børn (6 til 17 år)

Infliximabs sikkerhed og virkning blev vurderet i et multicenter, randomiseret, open-label, parallelgruppe klinisk studie 15 hos 60 pædiatriske patienter i alderen 6 til 17 år (medianalder 14,5 år) med moderat til svær aktiv colitis ulcerosa (Mayo-score på 6-12; endoskopisk subscore ≥ 2) med utilstrækkelig respons på konventionel behandling. Ved *baseline* fik 53 % af patienterne immunmodulerende behandling (6-MP, AZA og/eller MTX), og 62 % af patienterne fik kortikosteroider. Seponering af immunmodulatorer og nedtrapning af kortikosteroid-dosis var tilladt efter uge 0.

Alle patienter fik induktionsbehandling med 5 mg/kg infliximab i uge 0, 2, og 6. Patienter, der ikke havde responderet på infliximab i uge 8 ($n = 15$) fik ikke yderligere doser og gik tilbage til sikkerhedsopfølgning. Ved uge 8 blev 45 patienter randomiseret og fik 5 mg/kg infliximab enten hver 8. eller hver 12. uge som et vedligeholdelsesregime.

Andelen af patienter med klinisk respons i uge 8 var 73,3 % (44/60). Klinisk respons i uge 8 var den samme hos dem, som fik immunmodulator og hos dem, som ikke fik immunmodulator ved *baseline*. Klinisk remission i uge 8 var 33,3 % (17/51) målt ved pædiatrisk colitis ulcerosa aktivitetsindeks (PUCAI) scoren.

I uge 54 var andelen af patienter i klinisk remission målt ved PUCAI-scoren 38 % (8/21) i 8-ugers vedligeholdelsesbehandlingsgruppen og 18 % (4/22) i 12-ugers vedligeholdelsesbehandlingsgruppen. For patienter, der fik kortikosteroider ved *baseline*, var andelen af patienter i remission, og som ikke fik kortikosteroider ved uge 54, 38,5 % (5/13) for 8-ugers vedligeholdelsesbehandlingsgruppen og 0% (0/13) for 12-ugers vedligeholdelsesbehandlingsgruppen.

I dette studie var der flere patienter i gruppen 12 til 17 år end i gruppen 6 til 11 år (45/60 *versus* 15/60). Antallet af patienter i hver undergruppe er for lille til at drage definitive konklusioner omkring alderens indflydelse, men der var flere patienter i den yngre aldersgruppe, der fik øget deres dosis eller stoppede behandlingen på grund af utilstrækkelig virkning.

Andre pædiatriske indikationer

Det Europæiske Lægemiddelagentur har dispenseret fra kravet om at fremlægge resultaterne af studier med referencelægemidlet, der indeholder infliximab, i alle undergrupper af den pædiatriske population med reumatoid arthritis, juvenil idiopatisk arthritis, psoriasis arthritis, ankyloserende spondylitis, psoriasis og Crohns sygdom (se pkt. 4.2 for oplysninger om pædiatrisk anvendelse).

5.2 Farmakokinetiske egenskaber

Enkelte intravenøse infusioner på 1, 3, 5, 10 eller 20 mg/kg infliximab udviste dosis-proportionale stigninger i den maksimale serumkoncentration ($C_{\max}$) samt området under koncentrationstidskurven (AUC). Fordelingsvolumen ved steady state (median V_d på 3,0 til 4,1 liter) var ikke afhængig af den indgivne dosis og indikerede, at infliximab især distribueres i det vaskulære fordelingsrum. Ingen tidsafhængig farmakokinetik sås. Eliminationsvejene for infliximab er ikke karakteriseret. Uomdannet infliximab blev ikke påvist i urin. Ingen større alders- eller vægtrelaterede forskelle i elimination eller

fordelingsvolumen sås hos patienter med reumatoid arthritis. Farmakokinetikken for infliximab hos ældre patienter er ikke blevet undersøgt. Studier hos patienter med lever- eller nyresygdom er ikke blevet udført.

Ved enkeltdoser på 3, 5 eller 10 mg/kg var median værdier for C_{max} henholdsvis 77, 118 og 277 mikrogram/ml. Median terminal halveringstid ved disse doser varierede fra 8 til 9,5 dage. Hos de fleste patienter kunne infliximab påvises i serum i mindst 8 uger efter den anbefalede enkeltdosis på 5 mg/kg til Crohns sygdom og reumatoid arthritis vedligeholdelsesdosis på 3 mg/kg hver 8. uge.

Gentagen administration af infliximab (5 mg/kg ved 0, 2 og 6 uger i fistulerende Crohns sygdom, 3 eller 10 mg/kg hver 4. eller 8. uge i reumatoid arthritis) resulterede i en let akkumulering af infliximab i serum efter den anden dosis. Ingen yderligere klinisk relevant akkumulering blev observeret. I de fleste patienter med fistulerende Crohns sygdom blev infliximab påvist i serum i 12 uger (interval 4-28 uger) efter administration af regimen.

Pædiatrisk population

En farmakokinetisk populationsanalyse baseret på data fra patienter med colitis ulcerosa (N = 60), Crohns sygdom (N = 112), juvenil reumatoid arthritis (N = 117) og Kawasakis sygdom (N = 16) med et overordnet aldersinterval fra 2 måneder til 17 år indikerede, at eksponering for infliximab var afhængig af legemsvægt på en ikke-lineær måde. Efter administration af infliximab 5 mg/kg hver 8. uge var den forventede mediane steady-state infliximab-eksponering (arealet under koncentrations-tids-kurven ved steady-state, AUC_{ss}) hos pædiatriske patienter i alderen 6 til 17 år ca. 20 % lavere end den forventede mediane steady-state lægemiddel-eksponering hos voksne. Den mediane AUC_{ss} hos pædiatriske patienter i alderen 2 år til under 6 år var forventet at være ca. 40 % lavere end hos voksne, selvom antallet af patienter, der bekræfter dette estimat, er begrænset.

5.3 Prækliniske sikkerhedsdata

Infliximab krydsreagerer ikke med TNF_{α} fra andre arter end mennesker og chimpanser. Derfor er konventionelle prækliniske sikkerhedsdata med infliximab begrænsede. I et toksicitetsstudie vedrørende udvikling udført på mus ved brug af et analogt antistof, der selektivt hæmmer den funktionelle aktivitet af muse TNF_{α} , var der ingen tegn på maternal toksicitet, embryotoksicitet eller teratogenicitet. I et fertilitets- og generel reproduktionsfunktionsstudie var antallet af drægtige mus reduceret efter administration af det samme analoge antistof. Det vides ikke, om dette fund skyldes virkninger på hannerne og/eller hunnerne. I et 6-måneders flerdosis toxicitetsstudie hos mus, ved brug af det samme analoge antistof mod muse TNF_{α} , sås krystalaflejringer på linsekapslerne hos nogle af de behandlede hanmus. Ingen specifikke øjenundersøgelser er blevet udført hos patienter for at vurdere relevansen af dette fund for mennesker.

Langvarende studier er ikke blevet udført for at vurdere det carcinogene potentiale af infliximab. Studier hos mus, der mangler TNF_{α} , viste ingen stigning i tumorer ved udsættelse for kendte tumorfremkaldere og/eller -fremskyndere.

6. FARMACEUTISKE OPLYSNINGER

6.1 Hjælpstoffer

Dinatriumsuccinat hexahydrat
Ravsyre
Saccharose
Polysorbat 80 (E 433)

6.2 Uforligeligheder

Da der ikke foreligger studier af eventuelle uforligeligheder, må dette lægemiddel ikke blandes med andre lægemidler.

6.3 Opbevaringstid

Før rekonstitution:

4 år ved 2 °C – 8 °C.

Zessly kan opbevares ved temperaturer på op til højst 30 °C i en enkelt periode på op til 6 måneder, men den oprindelige udløbsdato må ikke overskrides. Den nye udløbsdato skal skrives på æsken. Når Zessly er taget ud af køleskabet, må det ikke sættes tilbage på køl igen.

Efter rekonstitution

Det rekonstituerede koncentrat og den fortyndede infusionsvæskes kemiske og fysiske stabilitet efter anbrud er påvist i 24 timer ved 2 °C – 30 °C. Ud fra et mikrobiologisk synspunkt bør præparatet anvendes snarest muligt, og inden for 3 timer efter rekonstituering og fortynding. Hvis det ikke anvendes straks, er opbevaringstiderne og -betingelserne efter anbrud indtil anvendelse brugerens ansvar, og de bør ikke overskride 24 timer ved 2 °C - 8 °C.

6.4 Særlige opbevaringsforhold

Opbevares i køleskab (2 °C – 8 °C).

Opbevaringsforhold op til 30 °C før rekonstitution af lægemidlet, se pkt. 6.3.

Opbevaringsforhold efter rekonstitution af lægemidlet, se pkt. 6.3.

6.5 Emballagetyper og pakningsstørrelser

Hætteglas (type 1 glas med gummiprop og aluminiumshætte beskyttet med et plastiklåg).

Zessly findes i æsker med 1, 2, 3, 4 eller 5 hætteglas.

Ikke alle pakningsstørrelser er nødvendigvis markedsført.

6.6 Regler for bortskaffelse og anden håndtering

1. Beregn dosis og det nødvendige antal Zessly-hætteglas. Hvert Zessly-hætteglas indeholder 100 mg infliximab. Beregn det samlede påkrævede volumen rekonstitueret Zessly-koncentrat.
2. Rekonstituer under aseptiske forhold hvert Zessly-hætteglas med 10 ml vand til injektionvæsker ved hjælp af en sprøjte med en gauge 21 (0,8 mm) kanyle eller en mindre kanyle. Fjern plastiklåget fra hætteglasset og tør toppen med en 70 % alkoholvatpind. Indsæt sprøjtekanylen i hætteglasset gennem midten af gummiproppen og ret injektionsvæskestrømmen mod glasvæggen i hætteglasset. Bland forsigtigt koncentratet ved at vende hætteglasset for at opløse det lyofiliserede pulver. Undgå at svinge for længe eller for kraftigt. MÅ IKKE RYSTES. Opskumning af koncentratet ved rekonstitution er ikke usædvanligt. Lad det rekonstituerede koncentrat stå i 5 minutter. Kontroller at koncentratet er farveløst til lysebrunt og opaliserende. Der kan opstå nogle få fine gennemsigtige partikler i koncentratet, da infliximab er et protein. Koncentratet må ikke anvendes, hvis det indeholder uigennemsigtige partikler, er misfarvet eller indeholder andre fremmedlegemer.
3. Fortynd den samlede dosis (volumen) af det rekonstituerede Zessly-koncentrat til 250 ml med natriumchlorid 9 mg/ml (0,9 %) injektionsvæske. Fortynd ikke det rekonstituerede Zessly-koncentrat med andre infusionsvæsker. Fortyndingen kan opnås ved at udtrække et volumen af natriumchlorid 9 mg/ml (0,9 %) injektionsvæske fra 250 ml glasflasken eller infusionsposen svarende til voluminet af det rekonstituerede Zessly-koncentrat. Tilføj langsomt

det samlede volumen af rekonstitueret Zessly-koncentrat til 250 ml infusionsflasken eller -posen. Bland forsigtigt. Hvis infusionsvæsken har været opbevaret i køleskab efter rekonstitution og fortynding, skal den have tid til at opnå stuetemperatur (25 °C) i 3 timer forud for trin 4 (infusion).

4. Indgiv infusionsvæsken over en periode på ikke mindre end den anbefalede infusionstid (se pkt. 4.2). Anvend kun et infusionssæt med et in-line, sterilt, ikke-pyrogen, minimalt proteinbindende filter (porestørrelse 1,2 mikrometer eller derunder). Da der ikke er anvendt konserveringsmiddel, anbefales det, at indgivelsen af infusionsvæsken begyndes så hurtigt som muligt og inden for 3 timer efter rekonstitution og fortynding. Når rekonstitution og fortynding er udført under aseptiske forhold, kan Zessly infusionsvæske anvendes inden for 24 timer, hvis den opbevares ved 2 °C – 8 °C. Opbevar ikke rester af den ikke anvendte infusionsvæske til fornyet brug.
5. Der er ikke gennemført biokemiske forligelighedsstudier for at vurdere samtidig indgivelse af Zessly med andre midler. Infunder ikke Zessly i den samme intravenøse slange med andre midler.
6. Undersøg Zessly visuelt for partikler eller misfarvning før indgivelsen. Anvendes ikke, hvis der observeres synligt uigennemsigtige partikler, misfarvning eller fremmedlegemer.
7. Ikke anvendt lægemiddel samt affald heraf skal bortskaffes i henhold til lokale retningslinjer.

7. INDEHAVER AF MARKEDSFØRINGSTILLADELSEN

Sandoz GmbH
Biochemiestr. 10
6250 Kundl
Østrig

8. MARKEDSFØRINGSTILLADELSESNUMMER (-NUMRE)

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. DATO FOR FØRSTE MARKEDSFØRINGSTILLADELSE/FORNYELSE AF TILLADELSEN

Dato for første markedsføringstilladelse: 18. maj 2018.
Dato for seneste fornyelse: 28. november 2022

10. DATO FOR ÆNDRING AF TEKSTEN

Yderligere oplysninger om dette lægemiddel findes på Det Europæiske Lægemiddelagenturs hjemmeside <https://www.ema.europa.eu>

BILAG II

- A. FREMSTILLER(E) AF DET (DE) BIOLOGISK AKTIVE
STOF(FER) OG FREMSTILLER(E) ANSVARLIG(E) FOR
BATCHFRIGIVELSE**
- B. BETINGELSER ELLER BEGRÆNSNINGER
VEDRØRENDE UDLEVERING OG ANVENDELSE**
- C. ANDRE FORHOLD OG BETINGELSER FOR
MARKEDSFØRINGSTILLADELSEN**
- D. BETINGELSER ELLER BEGRÆNSNINGER MED
HENSYN TIL SIKKER OG EFFEKTIV ANVENDELSE AF
LÆGEMIDLET**

A. FREMSTILLER(E) AF DET (DE) BIOLOGISK AKTIVE STOF(ER) OG FREMSTILLER(E) ANSVARLIG(E) FOR BATCHFRIGIVELSE

Navn og adresse på fremstilleren (fremstillerne) af det (de) biologisk aktive stof(fer)

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

Navn og adresse på den fremstiller (de fremstillere), der er ansvarlig(e) for batchfrigivelse

Sandoz GmbH
Biochemiestr. 10
6336 Langkampfen
ØSTRIG

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

På lægemidlets trykte indlægsseddel skal der anføres navn og adresse på den fremstiller, som er ansvarlig for frigivelsen af den pågældende batch.

B. BETINGELSER ELLER BEGRÆNSNINGER VEDRØRENDE UDLEVERING OG ANVENDELSE

Lægemidlet må kun udleveres efter ordination på en recept udstedt af en begrænset lægegruppe (se bilag I: Produktresumé, pkt. 4.2).

C. ANDRE FORHOLD OG BETINGELSER FOR MARKEDSFØRINGSTILLADELSEN

- **Periodiske, opdaterede sikkerhedsindberetninger (PSUR'er)**

Kravene for fremsendelse af periodiske, opdaterede sikkerhedsindberetninger for dette lægemiddel fremgår af listen over EU-referencedatoer (EURD list), som fastsat i artikel 107c, stk. 7, i direktiv 2001/83/EF, og alle efterfølgende opdateringer offentliggjort på Det Europæiske Lægemiddelagenturs hjemmeside <http://www.ema.europa.eu>.

D. BETINGELSER ELLER BEGRÆNSNINGER MED HENSYN TIL SIKKER OG EFFEKTIV ANVENDELSE AF LÆGEMIDLET

- **Risikostyringsplan (RMP)**

Indehaveren af markedsføringstilladelsen skal udføre de påkrævede aktiviteter og foranstaltninger vedrørende lægemiddelovervågning, som er beskrevet i den godkendte RMP, der fremgår af modul 1.8.2 i markedsføringstilladelsen, og enhver efterfølgende godkendt opdatering af RMP.

En opdateret RMP skal fremsendes:

- på anmodning fra Det Europæiske Lægemiddelagentur
- når risikostyringssystemet ændres, særlig som følge af, at der er modtaget nye oplysninger, der kan medføre en væsentlig ændring i benefit/risk-forholdet, eller som følge af, at en vigtig milepæl (lægemiddelovervågning eller risikominimering) er nået.

- **Yderligere risikominimeringsforanstaltninger**

Uddannelsesprogrammet består af et patientinformationskort, som patienten skal have på sig. Kortet fungerer både som en påmindelse om at registrere datoer for og resultater af specifikke test og gør det lettere for patienten at dele særlige oplysninger med de sundhedspersoner, der behandler patienten, om den igangværende behandling med lægemidlet.

Patientinformationskortet skal indeholde følgende væsentlige elementer:

- En påmindelse til patienterne om, at de skal vise patientinformationskortet til alle behandlende sundhedspersoner, herunder i nødstilfælde, og en besked til sundhedspersoner om, at patienten anvender Zessly.
- En meddelelse om, at produktnavn og lot-nummer skal registreres.
- Mulighed for at notere type, dato og resultater af TB-screeninger.
- Information om at behandling med Zessly kan øge risikoen for alvorlige infektioner/sepsis, opportunistiske infektioner, tuberkulose, reaktivering af hepatitis B og BCG-gennembrudsinfektion hos spædbørn, der i uterus eller ved amning er blevet eksponeret for infliximab, samt information om, hvornår patienten skal søge hjælp hos en sundhedsperson.
- Kontaktoplysninger på den ordinerende læge.

BILAG III
ETIKETTERING OG INDLÆGSSEDDEL

A. ETIKETTERING

MÆRKNING, DER SKAL ANFØRES PÅ DEN YDRE EMBALLAGE**ÆSKE****1. LÆGEMIDLETS NAVN**

Zessly 100 mg pulver til koncentrat til infusionsvæske, opløsning
infliximab

2. ANGIVELSE AF AKTIVT STOF/AKTIVE STOFFER

Hvert hætteglas indeholder 100 mg infliximab.
Efter rekonstitution indeholder hver ml 10 mg infliximab.

3. LISTE OVER HJÆLPESTOFFER

Hjælpemidler: Dinatriumsuccinathexahydrat, ravsyre, saccharose, polysorbat 80 (E 433).

4. LÆGEMIDDELFORM OG ANTAL (PAKNINGSSTØRRELSE)

Pulver til koncentrat til infusionsvæske, opløsning

1 hætteglas 100 mg
2 hætteglas 100 mg
3 hætteglas 100 mg
4 hætteglas 100 mg
5 hætteglas 100 mg

5. ANVENDELSESMÅDE OG ADMINISTRATIONSVEJ (E)

Læs indlægssedlen inden brug.
Intravenøs anvendelse.
Fortyndes inden brug.

**6. SÆRLIG ADVARSEL OM, AT LÆGEMIDLET SKAL OPBEVARES
UTILGÆNGELIGT FOR BØRN**

Opbevares utilgængeligt for børn.

7. EVENTUELLE ANDRE SÆRLIGE ADVARSLER**8. UDLØBSDATO**

EXP
EXP, hvis ikke opbevaret i køleskab _____

9. SÆRLIGE OPBEVARINGSBETINGELSER

Opbevares i køleskab.

Kan opbevares ved almindelig temperatur (op til 30 °C) i en enkelt periode på op til 6 måneder, men den oprindelige udløbsdato må ikke overskrides.

10. EVENTUELLE SÆRLIGE FORHOLDSREGLER VED BORTSKAFFELSE AF IKKE ANVENDT LÆGEMIDDEL SAMT AFFALD HERAF

11. NAVN OG ADRESSE PÅ INDEHAVEREN AF MARKEDSFØRINGSTILLADELSEN

Sandoz GmbH
Biochemiestr. 10
6250 Kundl
Østrig

12. MARKEDSFØRINGSTILLADELSESNUMMER (NUMRE)

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

13. FREMSTILLERENS BATCHNUMMER

Lot

14. GENEREL KLASSEFIKATION FOR UDLEVERING

15. INSTRUKTIONER VEDRØRENDE ANVENDELSEN

16. INFORMATION I BRAILLESKRIFT

Fritaget frakrav om brailleskrift

17. ENTYDIG IDENTIFIKATOR – 2D-STREGKODE

Der er anført en 2D-stregkode, som indeholder en entydig identifikator.

18. ENTYDIG IDENTIFIKATOR - MENNESKELIGT LÆSBARE DATA

PC
SN
NN

MINDSTEKRAV TIL MÆRKNING PÅ SMÅ INDRE EMBALLAGER**HÆTTEGLAS ETIKET****1. LÆGEMIDLETS NAVN, STYRKE OG ADMINISTRATIONSVEJ(E)**

Zessly 100 mg pulver til koncentrat
infliximab
Kun til i.v. anvendelse

2. ADMINISTRATIONSMETODE

Intravenøs anvendelse efter rekonstituering og fortynding.

3. UDLØBSDATO

EXP

4. BATCHNUMMER

Lot

5. INDHOLD ANGIVET SOM VÆGT, VOLUMEN ELLER ANTAL DOSER

100 mg

6. ANDET

Zessly infliximab PATIENT-INFORMATIONSKORT Patientens navn: Lægens navn: Lægens telefonnummer: Dette patientinformationskort indeholder vigtig sikkerhedsinformation, som du skal være opmærksom på før og under behandling med Zessly. Vis dette kort til enhver læge, der er involveret i din behandling. Læs indlægssedlen for Zessly grundigt, inden du begynder at tage medicinen. Dato for start af Zessly-behandling: Nuværende doseringer: Det er vigtigt, at du og din læge noterer produkt navn og lot-nummer på din medicin. Du skal bede din læge om at notere type og dato for seneste screening(er) for tuberkulose (TB) nedenfor: <table border="0"> <tr> <td>Test</td> <td>Test</td> </tr> <tr> <td>Dato</td> <td>Dato</td> </tr> <tr> <td>Resultat:</td> <td>Resultat:</td> </tr> </table> Du skal sikre dig, at du ved hvert lægebesøg også medbringer en liste over alle andre lægemidler, som du bruger. Liste over allergier: Liste over anden medicin:	Test	Test	Dato	Dato	Resultat:	Resultat:	INFEKTIONER Før behandling med Zessly • Fortæl din læge, hvis du har en infektion, også selvom det er en meget let infektion. • Det er meget vigtigt, at du fortæller din læge, hvis du nogensinde har haft tuberkulose (TB), eller hvis du har været i tæt kontakt med en person, som har haft TB. Din læge vil teste dig for at se, om du har haft TB. Du skal bede din læge om at notere type og dato for din(e) seneste screening(er) for TB på kortet. • Fortæl din læge, hvis du har hepatitis B, eller hvis du ved eller har mistanke om, at du er bærer af hepatitis B-virus. Under behandling med Zessly • Fortæl straks din læge, hvis du har tegn på en infektion. Tegn inkluderer feber, træthedsfølelse, (vedvarende) hoste, åndenød, vægttab, natlig svedtendens, diarré, sår, tandproblemer, en brændende smerte, når du lader vandet, eller influenzalignende symptomer. GRAVIDITET, AMNING OG VACCINATIONER • Hvis du har fået Zessly, mens du var gravid, eller hvis du ammer, er det vigtigt, at du informerer dit barns læge om det, før dit barn bliver vaccineret. Dit barn må ikke få en "levende vaccine", fx BCG (bruges til at forebygge tuberkulose) inden for 12 måneder efter fødslen, eller mens du ammer, medmindre barnets læge anbefaler noget andet. Opbevar dette kort på dig i 4 måneder, efter du har fået din sidste dosis Zessly, eller i tilfælde af graviditet i 12 måneder, efter du har født. Bivirkninger kan forekomme lang tid efter sidste dosis.
Test	Test						
Dato	Dato						
Resultat:	Resultat:						

B. INDLÆGSSEDDEL

Indlægsseddel: Information til brugeren

Zessly 100 mg pulver til koncentrat til infusionsvæske, opløsning infliximab

Læs denne indlægsseddel grundigt, inden du begynder at bruge dette lægemiddel, da den indeholder vigtige oplysninger.

- Gem indlægssedlen. Du kan få brug for at læse den igen.
- Din læge vil også udlevere et patientinformationskort til dig, som indeholder vigtig sikkerhedsinformation, som du skal være opmærksom på før og under din behandling med Zessly.
- Spørg lægen, hvis der er mere, du vil vide.
- Lægen har ordineret dette lægemiddel til dig personligt. Lad derfor være med at give lægemidlet til andre. Det kan være skadeligt for andre, selvom de har de samme symptomer, som du har.
- Kontakt lægen, hvis du får bivirkninger, herunder bivirkninger, som ikke er nævnt i denne indlægsseddel. Se punkt 4.

Se den nyeste indlægsseddel på www.indlaegsseddel.dk.

Oversigt over indlægssedlen

1. Virkning og anvendelse
2. Det skal du vide, før du får Zessly
3. Sådan får du Zessly
4. Bivirkninger
5. Opbevaring
6. Pakningsstørrelser og yderligere oplysninger

1. Virkning og anvendelse

Zessly indeholder det aktive stof infliximab. Infliximab er et monoklonalt antistof - en type protein, der binder sig til et specifikt mål i kroppen kaldet TNF (tumornekrosefaktor) alfa.

Zessly tilhører en medicingruppe kaldet ”TNF-blokkere”. Det bruges til voksne til behandling af følgende betændelsessygdomme:

- Reumatoid arthritis
- Psoriasisarthritis
- Ankyloserende spondylitis (Bekhterevs sygdom)
- Psoriasis.

Zessly bruges også til voksne og børn fra 6 år og opefter til behandling af:

- Crohns sygdom
- Colitis ulcerosa.

Zessly virker ved selektivt at binde sig til TNF alfa og blokere dets virkning. TNF alfa er involveret i kroppens betændelsesprocesser, så blokering af dette kan mindske betændelsen i din krop.

Reumatoid arthritis

Reumatoid arthritis er en betændelsessygdom i leddene. Hvis du har aktiv reumatoid arthritis, vil du først få andre lægemidler. Hvis disse lægemidler ikke virker godt nok, vil du få Zessly, som du skal tage sammen med et andet lægemiddel, der hedder methotrexat, for at:

- Reducere tegn og symptomer på din sygdom
- Forsinke skaden i dine led
- Forbedre din fysiske funktionsevne.

Psoriasisarthritis

Psoriasisarthritis er en betændelsessygdom i leddene, almindeligvis ledsaget af psoriasis. Hvis du har aktiv psoriasisarthritis, vil du først få andre lægemidler. Hvis disse lægemidler ikke virker godt nok, vil du få Zessly for at:

- Reducere tegn og symptomer på din sygdom
- Forsinke skaden i dine led
- Forbedre din fysiske funktionsevne.

Ankyloserende spondylitis (Bekhterevs sygdom)

Ankyloserende spondylitis er en betændelsessygdom i rygraden. Hvis du lider af ankyloserende spondylitis, vil du først få andre lægemidler. Hvis disse lægemidler ikke virker godt nok, vil du få Zessly for at:

- Reducere tegn og symptomer på din sygdom
- Forbedre din fysiske funktionsevne.

Psoriasis

Psoriasis er en betændelsessygdom i huden. Hvis du har moderat til svær plaque psoriasis, vil du først få andre lægemidler eller behandlinger, såsom lysterapi. Hvis disse lægemidler eller behandlinger ikke virker godt nok, vil du få Zessly for at reducere tegn og symptomer på din sygdom.

Colitis ulcerosa

Colitis ulcerosa er en betændelsessygdom i tarmen. Hvis du lider af colitis ulcerosa, vil du først få andre lægemidler. Hvis disse lægemidler ikke virker godt nok, vil du få Zessly til behandling af din sygdom.

Crohns sygdom

Crohns sygdom er en betændelsessygdom i tarmen. Hvis du lider af Crohns sygdom, vil du først få andre lægemidler. Hvis disse lægemidler ikke virker godt nok, vil du få Zessly for at:

- Behandle aktiv Crohns sygdom
- Sænke antallet af unormale åbninger (fistler) mellem din tarm og hud, der ikke har kunnet behandles tilfredsstillende med andre lægemidler eller operation.

2. Det skal du vide, før du får Zessly

Du må ikke få Zessly hvis:

- Du er allergisk over for infliximab eller et af de øvrige indholdsstoffer i Zessly (angivet i punkt 6).
- Du er allergisk over for proteiner, som stammer fra mus.
- Du har tuberkulose (TB) eller en anden alvorlig infektion, såsom lungebetændelse eller blodforgiftning (sepsis).
- Du har hjertesvigt i moderat eller svær grad.

Du må ikke få Zessly, hvis noget af ovenstående passer på dig. Hvis du er i tvivl, så tal med din læge, før du får Zessly.

Advarsler og forsigtighedsregler

Kontakt lægen, før eller under behandlingen med Zessly, hvis du har:

Været i behandling tidligere med lægemidler, der indeholder infliximab

- Fortæl din læge, hvis du tidligere har været i behandling med lægemidler, der indeholder infliximab, og nu starter behandling med Zessly igen.
- Hvis du har holdt pause i behandlingen med infliximab i over 16 uger, er der en højere risiko for at få en allergisk reaktion, når du starter behandlingen igen.

Infektioner

- Fortæl din læge, før du får Zessly, hvis du har en infektion, også selvom det er en meget let infektion.
- Fortæl din læge, før du får Zessly, hvis du nogensinde har boet eller rejst i et område, hvor infektioner kaldet histoplasmose, kokcidioidomykose eller blastomykose er almindelige. Disse infektioner forårsages af særlige svampetyper, som kan påvirke lungerne eller andre dele af kroppen.
- Du har lettere ved at få infektioner, når du er i behandling med Zessly. Du har en højere risiko, hvis du er 65 år eller derover.
- Disse infektioner kan være alvorlige og indbefatter tuberkulose, infektioner forårsaget af virus, svampe, bakterier eller andre organismer i miljøet samt blodforgiftning, som kan være livstruende.

Fortæl straks din læge, hvis du får tegn på infektion under behandling med Zessly. Tegn inkluderer feber, hoste, influenzalignende symptomer, utilpashed, rød eller ophedet hud, sår eller problemer med tænderne. Din læge kan anbefale en midlertidig pause med Zessly.

Tuberkulose (TB)

- Det er meget vigtigt, at du fortæller din læge, hvis du nogensinde har haft TB, eller hvis du har været i tæt kontakt med en person, som har eller har haft TB.
- Din læge vil teste dig for at se, om du har TB. Tilfælde af TB har været rapporteret hos patienter i behandling med infliximab, også hos patienter, der allerede har været i behandling med medicin mod TB. Din læge vil notere disse tests på dit patientinformationskort.
- Hvis din læge tror, at du har risiko for at få TB, kan du blive behandlet med lægemidler mod TB, inden du får Zessly.

Fortæl straks din læge, hvis du får tegn på TB under behandlingen med Zessly. Tegn inkluderer vedvarende hoste, vægttab, træthedsfølelse, feber eller natlig svedtendens.

Hepatitis B-virus

- Fortæl din læge, før du får Zessly, hvis du er bærer af hepatitis B, eller hvis du nogensinde har haft det.
- Fortæl din læge, hvis du tror, du kan have en risiko for at blive smittet med hepatitis B.
- Din læge skal teste dig for hepatitis B.
- Behandling med TNF-blokkere, såsom Zessly, kan medføre, at hepatitis B igen bliver aktiv hos patienter, som bærer denne virus. Dette kan i nogle tilfælde være livstruende.

Hjerteproblemer

- Fortæl din læge, hvis du har nogen form for hjerteproblemer, såsom let hjertesvigt.
- Din læge vil nøje overvåge dit hjerte.

Fortæl straks din læge, hvis du får nye eller forværrede tegn på hjertesvigt under behandlingen med Zessly. Tegn inkluderer åndenød eller hævede fødder.

Kræft og lymfom

- Fortæl din læge, før du får Zessly, hvis du har eller nogensinde har haft lymfom (en type blodkræft) eller enhver anden form for kræft.
- Patienter med alvorlig reumatoid arthritis, som har haft sygdommen i lang tid, kan have en større risiko for at udvikle lymfom.
- Børn og voksne i behandling med Zessly kan have en øget risiko for at udvikle lymfom eller anden form for kræft.
- Nogle patienter, som har fået TNF-blokerende behandling, herunder infliximab, har udviklet en sjælden kræftform kaldet hepatosplenisk T-celle-lymfom. Af disse patienter var de fleste teenagedrenge eller unge mænd, hvoraf de fleste havde enten Crohns sygdom eller colitis ulcerosa. Denne type kræft har oftest haft dødelig udgang. Næsten alle patienterne havde også fået medicin, der indeholder azathioprin eller 6-mercaptopurin ud over den TNF-blokerende behandling.

- Nogle patienter, der er blevet behandlet med infliximab, har udviklet visse former for hudkræft. Hvis der er forandringer i huden eller svulster på huden under eller efter behandlingen, skal du fortælle det til lægen.
- Nogle kvinder, der er blevet behandlet for reumatoid arthritis med infliximab, har udviklet livmoderhalskræft. Lægen kan tilråde, at kvinder, der får Zessly, herunder kvinder over 60 år, bliver regelmæssigt screenet for livmoderhalskræft.

Lungesygdom eller højt tobaksforbrug

- Fortæl din læge, før du får Zessly, hvis du har en lungesygdom kaldet kronisk obstruktiv lungesygdom (KOL, rygerlunger), eller hvis du er storryger.
- Patienter med KOL og patienter, som er storrygere, kan have en øget risiko for at udvikle kræft under behandling med Zessly.

Sygdom i nervesystemet

- Fortæl din læge, hvis du har eller nogensinde har haft en lidelse, som påvirker dit nervesystem, før du får Zessly. Dette inkluderer dissemineret sklerose, Guillain-Barré syndrom, hvis du har krampeanfald eller har fået stillet diagnosen ”optisk neuritis” (betændelse i synsnerven).

Fortæl straks din læge, hvis du får symptomer på en nervesygdom under behandlingen med Zessly. Tegn inkluderer synsændringer, muskelsvaghed i arme eller ben, følelsesløshed eller prikken et sted i kroppen.

Unormale hudåbninger

- Fortæl din læge, hvis du har unormale hudåbninger (fistler), før du får Zessly.

Vaccinationer

- Tal med din læge, hvis du lige er blevet eller har planlagt at blive vaccineret.
- Du skal have de anbefalede vaccinationer, før du starter behandling med Zessly. Der er visse vaccinationer, du kan få, mens du er i behandling med Zessly, men du må ikke få levende vacciner (vacciner der indeholder et levende men svækket smitstof), da de kan give infektioner.
- Hvis du har fået Zessly, mens du var gravid, kan dit barn også have en større risiko for at få en infektion som et resultat af at have fået en levende vaccine i løbet af det første leveår. Det er vigtigt, at du fortæller dit barns læger og andet sundhedspersonale, at du får Zessly, så de kan finde frem til, hvornår dit barn skal vaccineres; det gælder også levende vacciner som BCG-vaccinen (bruges til at forebygge tuberkulose).
- Hvis du ammer, er det vigtigt, at du fortæller dit barns læge eller andet sundhedspersonale, at du har fået Zessly, før barnet bliver vaccineret. Se afsnittet om Graviditet, amning og frugtbarhed for yderligere information.

Terapeutiske smitstoffer

- Tal med din læge, hvis du fornylig har fået, eller det er planlagt, at du skal have behandling med et terapeutisk smitstof (fx instillation af BCG til behandling af kræft).

Operationer eller tandindgreb

- Fortæl din læge, hvis du skal have foretaget en operation eller et tandindgreb.
- Fortæl kirurgen eller tandlægen, at du er i behandling med Zessly ved at vise dem dit patientinformationskort.

Leverproblemer

- Nogle patienter, der får behandling med lægemidler, der indeholder infliximab, har udviklet alvorlige leverproblemer.

Fortæl det straks til lægen, hvis du får symptomer på leverproblemer under behandlingen med Zessly. Tegn omfatter gulfarvning af hud og øjne, mørkebrun urin, smerter eller hævelse i øvre højre side af maven, ledsmerter, hududslæt eller feber.

Lave blodtal

- Hos nogle patienter, som får behandling med lægemidler, der indeholder infliximab, kan kroppen måske ikke lave nok af de blodlegemer, der skal hjælpe med at bekæmpe infektioner eller stoppe blødning.

Fortæl det straks til lægen, hvis du får symptomer på lave blodtal under behandlingen med Zessly. Tegn omfatter vedvarende feber, større tendens til blødning eller blå mærker, små røde eller lilla pletter, der skyldes blødning under huden, eller bleghed.

Sygdomme i immunsystemet

- Nogle patienter, der får behandling med lægemidler, der indeholder infliximab, har udviklet symptomer på en sygdom i immunsystemet kaldet lupus.

Fortæl det straks til lægen, hvis du får symptomer på lupus under behandlingen med Zessly. Tegn omfatter ledsmerter eller udslæt på kinder eller arme, som er følsomme over for solen.

Børn og unge

Ovenstående oplysninger gælder også for børn og unge. Derudover gælder, at:

- Nogle børn og unge, som har fået TNF-blokkere såsom infliximab, har udviklet kræft inklusive usædvanlige typer kræft, som i visse tilfælde har været dødelige.
- Flere børn end voksne, der får infliximab, fik infektioner.
- Børn skal have de anbefalede vaccinationer, før behandling med Zessly påbegyndes. Børn kan få visse vacciner under behandlingen med Zessly, men må ikke få levende vacciner, mens de får Zessly.

Hvis du er i tvivl, om noget af ovenstående passer på dig, skal du tale med din læge, før du får Zessly.

Brug af andre lægemidler sammen med Zessly

Patienter, som har betændelsessygdomme, tager allerede lægemidler for at behandle deres lidelse. Disse lægemidler kan give bivirkninger. Din læge vil rådgive dig om, hvilke andre lægemidler du skal blive ved med at tage, mens du er i behandling med Zessly.

Fortæl altid lægen, hvis du bruger eller for nylig har brugt andre lægemidler. Dette gælder også lægemidler til behandling af Crohns sygdom, colitis ulcerosa, reumatoid arthritis, ankyloserende spondylitis, psoriasisarthritis eller psoriasis eller lægemidler, som ikke er købt på recept, fx naturlægemidler og vitaminer og mineraler.

Det er specielt vigtigt, at du fortæller din læge, hvis du får nogen af følgende lægemidler:

- Lægemidler som påvirker dit immunsystem.
- Kineret (anakinra). Du må ikke få Zessly og Kineret samtidig.
- Orencia (abatacept). Du må ikke få Zessly og Orencia samtidig.

Du må ikke få levende vacciner, mens du får Zessly. Hvis du har fået Zessly, mens du var gravid, eller hvis du får Zessly, mens du ammer, skal du fortælle dit barns læge og andet sundhedspersonale, der tager sig af dit barn, at du har fået Zessly, før barnet bliver vaccineret.

Hvis du er i tvivl, om noget af ovenstående passer på dig, skal du tale med din læge eller apotekspersonalet, før du får Zessly.

Graviditet, amning og frugtbarhed

- Hvis du er gravid eller ammer, har mistanke om, at du er gravid, eller planlægger at blive gravid, skal du spørge lægen til råds, før du får dette lægemiddel. Du må kun få Zessly under graviditeten, eller mens du ammer, hvis lægen finder det nødvendigt.
- Du skal undgå at blive gravid, mens du er i behandling med Zessly, og i mindst 6 måneder efter du er stoppet med behandlingen. Tal med lægen om anvendelse af prævention i denne tidsperiode.
- Hvis du fik Zessly under graviditeten, kan dit barn have en øget risiko for at få en infektion.
- Det er vigtigt, at du fortæller dit barns læge og andet sundhedspersonale, at du har fået Zessly, før barnet bliver vaccineret. Hvis du har fået Zessly under graviditeten, kan vaccination af dit

barn med BCG-vaccine (bruges til at forebygge tuberkulose) inden for 12 måneder efter fødslen medføre infektion med alvorlige komplikationer herunder død. Dit barn må ikke få levende vacciner som BCG-vaccinen indenfor 12 måneder efter fødslen, medmindre barnets læge anbefaler noget andet. For mere information, se afsnit om vaccination.

- Hvis du ammer, er det vigtigt, at du fortæller dit barns læge eller andet sundhedspersonale, at du har fået Zessly, før barnet bliver vaccineret. Dit barn må ikke få levende vacciner, mens du ammer, medmindre barnets læge anbefaler noget andet.
- Alvorligt fald i antal hvide blodlegemer er set hos spædbørn født af kvinder, der er blevet behandlet med infliximab under graviditeten. Hvis dit barn hyppigt får feber eller infektioner, skal du omgående kontakte barnets læge.

Trafik- og arbejdssikkerhed

Zessly påvirker sandsynligvis ikke arbejdssikkerheden eller evnen til at færdes sikkert i trafikken. Hvis du føler dig træt, svimmel eller utilpas efter at have fået Zessly, må du ikke køre bil eller betjene nogen form for maskiner.

Zessly indeholder natrium

Zessly indeholder mindre end 1 mmol natrium (23 mg) pr. dosis, dvs. det er i det væsentlige ”natriumfrit”. Men før du får Zessly, blandes det sammen med en opløsning, som indeholder natrium. Tal med din læge, hvis du er på en diæt med et lavt saltindhold.

Zessly indeholder polysorbat

Zessly indeholder 0,5 mg polysorbat 80 (E 433) i hvert hætteglas, svarende til 0,05 mg/ml i det rekonstituerede koncentrat. Polysorbater kan fremkalde allergiske reaktioner. Kontakt din læge, hvis du eller dit barn har nogen kendte allergier.

3. Sådan får du Zessly

Reumatoid arthritis

Den sædvanlige dosis er 3 mg pr. kg kropsvægt.

Psoriasisarthritis, ankyloserende spondylitis (Bekhterevs sygdom), psoriasis, colitis ulcerosa og Crohns sygdom

Den sædvanlige dosis er 5 mg pr. kg kropsvægt.

Sådan får du Zessly

- Du vil få Zessly af din læge eller sygeplejerske.
- Din læge eller sygeplejerske vil klargøre medicinen til infusion.
- Medicinen vil blive givet som en infusion (drop) over 2 timer i en af dine blodårer (vener), sædvanligvis i armen. Efter den tredje behandling kan din læge beslutte at give dig din dosis Zessly over 1 time.
- Du vil blive overvåget, mens du får Zessly og i 1-2 timer derefter.

Den sædvanlige dosis

- Lægen vil bestemme din dosis og hvor ofte, du skal have Zessly. Dette vil afhænge af din sygdom, vægt og hvor godt, du reagerer på Zessly.
- Tabellen nedenfor viser, hvor ofte du sædvanligvis vil få denne medicin efter din første dosis.

2. dosis	2 uger efter din 1. dosis
3. dosis	6 uger efter din 1. dosis
Efterfølgende doser	Hver 6. til 8. uge afhængig af din sygdom

Brug til børn og unge

Zessly må kun anvendes til børn, hvis de behandles for Crohns sygdom eller colitis ulcerosa. Børnene skal være 6 år eller ældre.

Hvis du får for meget Zessly

Da du får denne medicin af din læge eller sygeplejerske, er det usandsynligt, at du vil få for meget. Der kendes ikke til bivirkninger efter at have fået for meget Zessly.

Hvis du har glemt eller kommer for sent til din Zessly-infusion

Hvis du glemmer eller kommer for sent til en aftale, hvor Zessly gives, skal du lave en ny aftale så hurtigt som muligt.

Spørg lægen, hvis der er noget, du er i tvivl om.

4. Bivirkninger

Dette lægemiddel kan som al anden medicin give bivirkninger, men ikke alle får bivirkninger. De fleste bivirkninger er lette til moderate. Nogle patienter kan dog opleve alvorlige bivirkninger, som kan kræve behandling. Bivirkninger kan også opstå efter ophør af din behandling med Zessly.

Fortæl straks din læge, hvis du bemærker noget af følgende:

- **Tegn på en allergisk reaktion** såsom hævelse af ansigt, læber, mund eller svælg, som kan forårsage besvær med at synke eller trække vejret, kløende udslæt, hævelse af hænder, fødder eller ankler. Nogle af disse reaktioner kan være alvorlige eller livstruende. En allergisk reaktion kan opstå inden for 2 timer efter din injektion eller senere. Yderligere tegn på allergiske bivirkninger, som kan opstå op til 12 dage efter din injektion, inkluderer muskelsmerter, feber, led- eller kæbesmerter, ondt i halsen eller hovedpine.
- **Tegn på hjerteproblemer** såsom ubehag i brystkassen eller brystmerter, armsmerter, mavesmerter, åndenød, angst, ørhed, svimmelhed, besvimelse, svedtendens, kvalme (utilpashed), opkastning, skælven eller banken i brystet, hurtigt eller langsomt hjerteslag og hævede fødder.
- **Tegn på infektion (inklusive tuberkulose (TB))** såsom feber, træthedsfølelse, hoste, der kan være vedvarende, åndenød, influenzalignende symptomer, vægttab, natlig svedtendens, diarré, sår, ansamling af pus i tarmen eller omkring anus (absces), tandproblemer eller brændende smerte, når du lader vandet.
- **Mulige tegn på kræft**, inklusive men ikke begrænset til hævede lymfeknuder, vægttab, feber, usædvanlige knuder i huden, ændringer i modermærker eller hudfarven eller usædvanlig blødning fra skeden.
- **Tegn på lungeproblemer** såsom hoste, åndedrætsbesvær eller trykken for brystet.
- **Tegn på et problem i nervesystemet (inklusive øjenproblemer)** såsom tegn på slagtilfælde (pludselig følelsesløshed eller svaghed i ansigt, arme eller ben, særligt i den ene side af kroppen; pludselig forvirring, besvær med at tale eller forstå; besvær med at se med det ene eller begge øjne, gangbesvær, svimmelhed, tab af balance- eller koordinationsevne eller svær hovedpine), krampeanfald, prikken/følelsesløshed et sted i kroppen, eller svaghed i arme eller ben, ændringer i synet såsom dobbeltsyn eller andre øjenproblemer.
- **Tegn på leverproblemer** (inklusive hepatitis B-infektion, hvis du tidligere har haft hepatitis B) såsom gulfarvning af hud eller øjne, mørkebrun urin, smerter eller hævelser i øvre højre side af maven, ledsmerter, hududslæt eller feber.
- **Tegn på en sygdom i immunsystemet** såsom ledsmerter, udslæt på kinder eller arme, som er følsomme over for solen (lupus) eller hoste, åndenød, feber eller hududslæt (sarkoidose).
- **Tegn på lave blodtal** såsom vedvarende feber, blødningstendens, tendens til lettere at få blå mærker, små røde eller lilla pletter, der skyldes blødning under huden, eller blegthed.
- **Tegn på alvorlige hudproblemer** såsom rødlig, målskivelignende pletter eller runde områder ofte med blærer centralt på kroppen, store områder med afskalning (eksfoliation) samt sår i mund, svælg, næse, kønsorganer og øjne eller små pusholdige blærer, som kan sprede sig over hele kroppen. Disse hudreaktioner kan være ledsaget af feber.

Fortæl straks din læge, hvis du bemærker noget af ovenstående.

Følgende bivirkninger er observeret med lægemidler, der indeholder infliximab:

Meget almindelig: (kan forekomme hos flere end 1 ud af 10 personer)

- Mavesmerter, kvalme
- Virusinfektioner såsom herpes eller influenza
- Øvre luftvejsinfektioner såsom bihulebetændelse
- Hovedpine
- Bivirkninger i forbindelse med infusionen
- Smerter.

Almindelige: (kan forekomme hos op til 1 ud af 10 personer)

- Ændringer i hvordan din lever fungerer, forhøjede leverenzzymer (vist i blodprøver)
- Infektioner i lunger eller luftveje såsom bronkitis eller lungebetændelse
- Besværet eller smertefuldt vejrtrækning, smerter i brystet
- Blødning i mave eller tarme, diarré, fordøjelsesbesvær, halsbrand, forstoppelse
- Nældefeber, kløende udslæt eller tør hud
- Balanceproblemer eller svimmelhed
- Feber, øget svedtendens
- Kredsløbsproblemer såsom for lavt eller for højt blodtryk
- Blå mærker, hedeture eller næseblod, varm, rød hud (rødmen)
- Trætheds- eller svaghedsfølelse
- Bakterieinfektioner såsom blodforgiftning, byld eller infektion under huden (cellulitis)
- Svampeinfektion i huden
- Blodproblemer såsom blodmangel eller lavt antal hvide blodlegemer
- Hævede lymfeknuder
- Depression, problemer med at sove
- Øjenproblemer inklusive røde øjne og øjeninfektioner
- Galoperende hjerte (hurtig puls) eller hjertebanken
- Smerter i leddene, musklerne eller ryggen
- Urinvejsinfektion
- Psoriasis, hudproblemer såsom eksem og hårtab
- Reaktioner på injektionsstedet såsom smerte, hævelse, rødme eller kløe
- Kuldegysninger, hævelse på grund af ophobning af væske under huden
- Følelsesløshed eller en prikkende fornemmelse.

Ikke almindelige: (kan forekomme hos op til 1 ud af 100 personer)

- Manglende blodtilførsel, hævelse af en blodår
- Ansamling af blod uden for blodkarrene (hæmatom) eller blå mærker
- Hudproblemer såsom blæredannelse, vorter, unormal hudfarve eller pigmentering, eller hævede læber, eller fortykkelse af huden eller rød, skællende hud og afskalning af huden
- Alvorlige allergiske reaktioner (fx anafylaksi), en sygdom i immunsystemet kaldet lupus, allergiske reaktioner over for fremmede proteiner
- Længere sårhelingsstid
- Hævelse af lever (hepatitis) eller galdeblære, leverskade
- Glemsomhed, irritabilitet, forvirring, nervøsitet
- Øjenproblemer inklusive sløret eller nedsat syn, hævede øjne eller bygkorn
- Debuterende eller forværring af eksisterende hjertesvigt, langsom hjertefrekvens (puls)
- Besvimelse
- Kramper, nerveforstyrrelser
- Hul i tarmen eller blokering af tarmen, mavesmerter eller -kramper
- Hævelse af bugspytkirtlen (bugspytkirtelbetændelse)
- Svampeinfektioner såsom gærsvampeinfektion eller svampeinfektion i neglene

- Lungeproblemer såsom ødemer
- Væske rundt om lungerne (pleuraekssudat)
- Forsnævrede luftveje i lungerne, der giver åndedrætsbesvær
- Lungehindebetændelse, der giver skape smerter, som forværres ved vejrtrækning (pleuritis)
- Tuberkulose
- Nyreinfektioner
- Lavt antal blodplader, for mange hvide blodlegemer
- Infektioner i skeden
- Blodprøveresultater, der viser 'antistoffer' mod din egen krop
- Ændringer i kolesterol- og fedtindholdet i blodet.
- Vægtstigning (for de fleste patienter var vægtstigningen lille).

Sjælden: (kan forekomme hos op til 1 ud af 1 000 personer)

- En type blodkræft (lymfom)
- Blodet tilfører ikke nok ilt til kroppen, kredsløbsproblemer såsom indsnævring af et blodkar
- Betændelse i hjernebinderne (meningitis)
- Infektioner, som skyldes nedsat immunforsvar
- Hepatitis B-infektion, hvis du tidligere har haft hepatitis B
- Betændelsestilstand i leveren forårsaget af et problem med immunsystemet (autoimmun hepatitis)
- Leverproblemer, der giver gulfarvning af hud eller øjne (gulsot)
- Unormal vævshævelse eller -vækst
- Alvorlig allergisk reaktion, som kan medføre tab af bevidsthed og kan være livstruende (anafylaktisk shock)
- Hævelse af små blodkar (blodkarbetændelse)
- Immunsystemdefekt, som kan påvirke lunger, hud og lymfekirtler (såsom sarkoidose)
- Ansamling af immunceller som følge af et inflammatorisk respons (granulomatøse læsioner)
- Mangel på interesse eller følelser
- Alvorlige hudproblemer såsom toksisk epidermal nekrolyse, Stevens-Johnsons syndrom og akut generaliseret eksantematøs pustulose
- Andre hudproblemer såsom erythema multiforme, lichenoid reaktioner (kløende, rødligt-lilla hududslæt og/eller trådlignende gråhvide linjer på slimhinderne), blærer og afskalning af huden, eller bylder (furunkulose)
- Alvorlige lidelser i nervesystemet såsom transversal myelitis, multipel sklerose-lignende sygdom, optisk neuritis og Guillain-Barrés syndrom
- Øjenbetændelse, der kan forårsage synsforandringer, inklusive blindhed
- Væske omkring hjertet (perikardial effusion)
- Alvorlige lungeproblemer (såsom interstitiel lungesygdom)
- Melanom (en type hudkræft)
- Livmoderhalskræft
- Lave blodtal, herunder svært nedsat antal hvide blodlegemer
- Små røde eller lilla pletter, der skyldes blødning under huden
- Unormale værdier for et protein i blodet kaldet 'komplementfaktor', som er en del af immunsystemet.

Ikke kendte: (hyppigheden kan ikke estimeres ud fra forhåndenværende data)

- Kræft hos børn og voksne
- En sjælden blodkræft som hovedsageligt rammer teenagedrenge eller unge mænd (hepatosplenisk T-celle-lymfom)
- Leversvigt
- Merkelcellekarcinom (en type hudkræft)
- Kaposi sarkom, en sjælden type kræft, der er forbundet med infektion med humant herpesvirus 8. Kaposi sarkom forekommer oftest som lilla læsioner på huden
- Forværring af en sygdom der hedder dermatomyositis (muskelsvaghed med hududslæt som følgetilstand)

- Hjerteanfald
- Slagtilfælde
- Midlertidigt synstab under eller inden for 2 timer efter infusionen
- Infektion, der skyldes en levende vaccine, som følge af et svækket immunsystem.
- Problemer efter en medicinsk procedure (herunder smittefarlige og ikke-smittefarlige problemer).

Hos børn og unge kan endvidere ses følgende bivirkninger

De bivirkninger, som børn i behandling med infliximab mod Crohns sygdom fik, var forskellige fra de bivirkninger, som voksne i behandling med infliximab mod Crohns sygdom fik. Følgende bivirkninger forekom hyppigere hos børn: nedsat antal røde blodlegemer (anæmi), blod i afføringen, nedsat samlet indhold af hvide blodlegemer (leukopeni), anfaldsvis ansigtsrødme, virusinfektioner, lavt indhold af hvide blodlegemer, der bekæmper infektion (neutropeni), knoglebrud, bakterieinfektion og allergiske reaktioner i luftvejene.

Indberetning af bivirkninger

Hvis du oplever bivirkninger, bør du tale med lægen, sygeplejerske eller apoteket. Dette gælder også mulige bivirkninger, som ikke er medtaget i denne indlægsseddel. Du eller dine pårørende kan også indberette bivirkninger direkte til Lægemiddelstyrelsen via [det nationale rapporteringssystem anført i Appendiks V](#). Ved at indrapportere bivirkninger kan du hjælpe med at fremskaffe mere information om sikkerheden af dette lægemiddel.

5. Opbevaring

Zessly opbevares normalt af sundhedspersonalet. Skulle du få brug for information omkring opbevaring, gælder følgende:

- Opbevar lægemidlet utilgængeligt for børn
- Brug ikke lægemidlet efter den udløbsdato, der står på etiketten og æsken efter EXP. Udløbsdatoen er den sidste dag i den nævnte måned
- Opbevares i køleskab (2 °C – 8 °C)
- Lægemidlet kan også opbevares i den originale æske uden for køleskab ved højst 30 °C i en enkelt periode på op til 6 måneder, men den oprindelige udløbsdato må ikke overskrides. I denne situation må det ikke sættes tilbage i køleskab. Skriv den nye udløbsdato på æsken med dag/måned/år. Kasser lægemidlet, hvis det ikke er brugt før den nye udløbsdato eller den dato, der er trykt på æsken, alt efter, hvilken dato der kommer først.
- Det anbefales, at Zessly anvendes så hurtigt som muligt (inden for 3 timer), efter det er klargjort til infusion. Hvis opløsningen er klargjort under aseptiske betingelser, kan den dog opbevares i køleskab ved 2°C – 8°C i 24 timer.
- Brug ikke lægemidlet, hvis det er misfarvet, eller hvis det indeholder partikler.

6. Pakningsstørrelser og yderligere oplysninger

Zessly indeholder

- Aktivt stof: infliximab. Hvert hætteglas indeholder 100 mg infliximab. Efter klargøring indeholder hver ml 10 mg infliximab.
- Øvrige indholdsstoffer: dinatriumsuccinathexahydrat, ravsyre, saccharose, polysorbat 80 (E 433) (se pkt. 2).

Udseende og pakningsstørrelser

Zessly leveres som et hætteglas (glasflaske) indeholdende et pulver til koncentrat til infusionsvæske, opløsning (pulver til koncentrat). Pulveret er hvidt.

Zessly fås i æsker med 1, 2, 3, 4 eller 5 hætteglas. Ikke alle pakningsstørrelser er nødvendigvis markedsført.

Indehaver af markedsføringstilladelsen

Sandoz GmbH
Biochemiestr. 10
6250 Kundl
Østrig

Fremstiller

Sandoz GmbH
Biochemiestr. 10
6336 Langkampfen
Østrig

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

Hvis du ønsker yderligere oplysninger om dette lægemiddel, skal du henvende dig til den lokale repræsentant for indehaveren af markedsføringstilladelsen:

België/Belgique/Belgien

Sandoz nv/sa
Tél/Tel: +32 2 722 97 97

Lietuva

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

България

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

Luxembourg/Luxemburg

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

Česká republika

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

Magyarország

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

Danmark/Norge/Ísland/Sverige

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

Malta

Sandoz Pharmaceuticals d.d.
Tel: +35699644126

Deutschland

Hexal AG
Tel: +49 8024 908 0

Nederland

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

Eesti

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

Österreich

Sandoz GmbH
Tel: +43 5338 2000

Ελλάδα

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

Polska

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

España

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

Portugal

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

France

Sandoz SAS

Tél: +33 1 49 64 48 00

Hrvatska

Sandoz d.o.o.

Tel: +385 1 23 53 111

Ireland

Rowex Ltd.

Tel: + 353 27 50077

Italia

Sandoz S.p.A.

Tel: +39 02 81280696

Κύπρος

SANDOZ HELLAS MONOΠΡΟΣΩΠΗ Α.Ε.

(Ελλάδα)

Τηλ: +30 216 600 5000

Latvija

Sandoz d.d. Latvia filiāle

Tel: +371 67 892 006

România

Sandoz Pharmaceuticals SRL

Tel: +40 21 407 51 60

Slovenija

Sandoz farmacevtska družba d.d.

Tel: +386 1 580 29 02

Slovenská republika

Sandoz d.d. - organizačná zložka

Tel: +421 2 48200 600

Suomi/Finland

Sandoz A/S

Puh/Tel: +358 10 6133 400

Denne indlægsseddel blev senest ændret

Andre informationskilder

Du kan finde yderligere oplysninger om dette lægemiddel på Det Europæiske Lægemiddelagenturs hjemmeside <https://www.ema.europa.eu>.

Nedenstående oplysninger er kun til sundhedspersoner:

Patientinformationskortet skal udleveres til patienter, som er i behandling med infliximab.

Instruktion i anvendelse og håndtering – opbevaring

Opbevares ved 2 °C – 8 °C.

Zessly kan opbevares ved temperaturer på op til højst 30 °C i en enkelt periode på op til 6 måneder, men den oprindelige udløbsdato må ikke overskrides. Den nye udløbsdato skal skrives på æsken. Når Zessly er taget ud af køleskabet, må det ikke sættes tilbage på køl igen.

Instruktion i anvendelse og håndtering - rekonstitution, fortynding og administration

For at forbedre sporbarheden af biologiske lægemidler skal det administrerede produkts navn og batchnummer tydeligt registreres.

1. Beregn dosis og det nødvendige antal Zessly-hætteglas. Hvert Zessly-hætteglas indeholder 100 mg infliximab. Beregn det samlede påkrævede volumen rekonstitueret Zessly-koncentrat.
2. Rekonstituer under aseptiske forhold hvert Zessly-hætteglas med 10 ml vand til injektionsvæsker ved hjælp af en sprøjte med en gauge 21 (0,8 mm) kanyle eller en mindre kanyle. Fjern plastiklåget fra hætteglasset og tør toppen med en 70 % alkoholvatpind. Indsæt sprøjtekanylen i hætteglasset gennem midten af gummiproppen og ret injektionsvæskestrømmen mod glasvæggen i hætteglasset. Bland forsigtigt koncentratet ved at vende hætteglasset for at opløse det lyofiliserede pulver. Undgå at svinge for længe eller for kraftigt. **MÅ IKKE RYSTES.** Opskumning af koncentratet ved rekonstitution er ikke usædvanlig. Lad det rekonstituerede koncentrat stå i 5 minutter. Kontroller at koncentratet er farveløst til lysebrunt og opaliserende. Der kan opstå nogle få fine gennemsigtige partikler i koncentratet, da infliximab er et protein. Koncentratet må ikke anvendes, hvis det indeholder uigennemsigtige partikler, er misfarvet eller indeholder andre fremmedlegemer.
3. Fortynd den samlede dosis (volumen) af det rekonstituerede Zessly-koncentrat til 250 ml med natriumchlorid 9 mg/ml (0,9 %) injektionsvæske. Fortynd ikke det rekonstituerede Zessly-koncentrat med andre infusionsvæsker. Fortyndingen kan opnås ved at udtrække et volumen af natriumchlorid 9 mg/ml (0,9 %) injektionsvæske fra 250 ml glasflasken eller infusionsposen svarende til voluminet af det rekonstituerede Zessly-koncentrat. Tilføj langsomt det samlede volumen af rekonstitueret Zessly-koncentrat til 250 ml infusionsflasken eller -posen. Bland forsigtigt. Hvis infusionsvæsken har været opbevaret i køleskab efter rekonstitution og fortynding, skal den have tid til at opnå stuetemperatur (25 °C) i 3 timer forud for trin 4 (infusion).
4. Indgiv infusionsvæsken over en periode på ikke mindre end den anbefalede infusionstid. Anvend kun et infusionssæt med et in-line, sterilt, ikke-pyrogen, minimalt proteinbindende filter (porestørrelse 1,2 µm eller derunder). Da der ikke er anvendt konserveringsmiddel, anbefales det, at indgivelsen af infusionsvæsken påbegyndes så hurtigt som muligt og inden for 3 timer efter rekonstitution og fortynding. Når rekonstitution og fortynding er udført under aseptiske forhold, kan Zessly infusionsvæske anvendes inden for 24 timer, hvis den opbevares ved 2 °C – 8 °C. Opbevar ikke rester af den ikke anvendte infusionsvæske til fornyet brug.
5. Der er ikke gennemført biokemiske forligelighedsstudier for at vurdere samtidig indgivelse af Zessly med andre midler. Indfunder ikke Zessly i den samme intravenøse slange med andre midler.
6. Undersøg Zessly visuelt for partikler eller misfarvning før indgivelsen. Anvendes ikke, hvis der observeres synligt uigennemsigtige partikler, misfarvning eller fremmedlegemer.

7. Ikke anvendt lægemiddel samt affald heraf skal bortskaffes i henhold til lokale retningslinjer.