

BILAG I
PRODUKTRESUMÉ

1. LÆGEMIDLETS NAVN

Flixabi 100 mg pulver til koncentrat til infusionsvæske, opløsning

2. KVALITATIV OG KVANTITATIV SAMMENSÆTNING

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

* Infliximab er et kimerisk monoklonalt human-murin IgG1-antistof fremstillet i celler fra kinesiske hamsterovarianter (CHO) ved rekombinant DNA-teknologi.

Alle hjælpestoffer er anført under pkt. 6.1.

3. LÆGEMIDDELFORM

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

Hvidt pulver.

4. KLINISKE OPLYSNINGER

4.1 Terapeutiske indikationer

Reumatoid arthritis

Flixabi, 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

Flixabi 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

Flixabi er indiceret til behandling af svær, aktiv Crohns sygdom hos børn og unge mellem 6 og 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

Flixabi 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

Flixabi 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

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

Psoriasis arthritis

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

Flixabi 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

Flixabi 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 psoralen ultraviolet A (PUVA) (se pkt. 5.1).

4.2 Dosering og administration

Behandling med Flixabi 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. Flixabi administreres intravenøst. Flixabi-infusioner skal administreres af kvalificeret sundhedspersonale, som er trænet i at detektere infusionsrelaterede problemer. Indlægssedlen og patientinformationskortet skal gives til patienter, som behandles med Flixabi.

Under Flixabi-behandling bør anden samtidig behandling såsom kortikosteroider og immunsuppressiva optimeres.

Dosering

Voksne (≥ 18 år)

Reumatoid arthritis

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

Flixabi 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 kv op til et maksimum på 7,5 mg/kg kv hver 8. uge. Alternativt kan administration af 3 mg/kg kv 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 kv indgivet som en intravenøs infusion efterfulgt af en yderligere 5 mg/kg kv 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 kv 6 uger efter den første dosis, efterfulgt af infusionsdoser hver 8. uge eller
- Fornyet indgift: Doser på 5 mg/kg kv, hvis sygdomstegn og symptomer på sygdommen kommer igen (se 'Fornyet indgift' nedenfor samt pkt. 4.4).

Selvom sammenlignende resultater mangler, indikerer begrænsede data hos patienter, der initialt responderede på 5 mg/kg kv, 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 kv indgivet som en intravenøs infusion følges op med yderligere infusioner på 5 mg/kg kv 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 kv hver 8. uge eller
- Fornyet indgift: Doser på 5 mg/kg kv, hvis sygdomstegn og symptomer på sygdommen kommer igen, efterfulgt af infusionsdoser på 5 mg/kg kv hver 8. uge (se "Fornyet indgift" nedenfor samt pkt. 4.4).

Selvom sammenlignende resultater mangler, indikerer begrænsede data hos patienter, der initialt responderede på 5 mg/kg kv, 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 indgift 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 kv efterfulgt af yderligere infusionsdoser på 5 mg/kg kv 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 kv givet som en intravenøs infusion efterfulgt af yderligere infusionsdoser på 5 mg/kg kv 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 kv givet som en intravenøs infusion efterfulgt af yderligere infusionsdoser på 5 mg/kg kv 2 og 6 uger efter den første infusion, herefter hver 8. uge.

Psoriasis

5 mg/kg kv givet som en intravenøs infusion efterfulgt af yderligere infusionsdoser på 5 mg/kg kv 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 indgift ved Crohns sygdom og reumatoid arthritis

Hvis tegn og symptomer på sygdom vender tilbage, kan infliximab 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 virkning ved fornyet indgift efter en infliximab-fri periode på over 16 uger er ikke klarlagt. Dette gælder både for patienter med Crohns sygdom og patienter med reumatoid arthritis.

Fornyet indgift ved colitis ulcerosa

Sikkerhed og virkning ved fornyet indgift, udover hver 8. uge, er ikke klarlagt (se pkt. 4.4 og 4.8).

Fornyet indgift ved ankyloserende spondylitis

Sikkerhed og virkning ved fornyet indgift, udover hver 6. til 8. uge, er ikke klarlagt (se pkt. 4.4 og 4.8).

Fornyet indgift ved psoriasis arthritis

Sikkerhed og virkning ved fornyet indgift, udover hver 8. uge, er ikke klarlagt (se pkt. 4.4 og 4.8).

Fornyet indgift ved psoriasis

Begrænset erfaring fra fornyet indgift 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 infusionsrelaterede reaktioner sammenlignet med det initiale induktionsregimen (se pkt. 5.1).

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

Fornyet indgift på tværs af indikationer

Hvis vedligeholdelsesbehandling afbrydes, og der er behov for genstart af behandlingen, anbefales det ikke at gentage induktionsbehandling (se pkt. 4.8). I denne situation bør infliximab 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 kv gives som en intravenøs infusion efterfulgt af yderligere 5 mg/kg kv 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 hos børn under 6 år.

Colitis ulcerosa (6-17 år)

5 mg/kg kv som intravenøs infusion efterfulgt af yderligere 5 mg/kg kv 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 undersøgt. De foreliggende farmakokinetiske data er beskrevet i pkt. 5.2, men der kan ikke gives nogen anbefalinger vedrørende dosering hos børn under 6 år.

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 i pkt. 4.8 og 5.2, men der kan ikke gives nogen anbefalinger vedrørende dosering.

Administration

Infliximab skal administreres intravenøst over en 2-timers periode. Alle patienter, der har fået infliximab, skal observeres i mindst 1-2 timer efter infusionen for akutte infusionsrelaterede reaktioner. Nøddudstyr 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 infliximab (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 infusionsrelateret reaktion 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 kv er ikke blevet undersøgt (se pkt. 4.8).

For instruktioner om 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.

Infusionsrelaterede reaktioner (IRR) og overfølsomhed

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

Akutte infusionsrelaterede reaktioner inklusive anafylaktiske reaktioner kan opstå under (inden for sekunder) eller få timer efter infusionen. Hvis akutte infusionsrelaterede reaktioner opstår, skal infusionen afbrydes øjeblikkeligt. Nøddudstyr 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 infusionsrelaterede reaktioner. En lille del af de infusionsrelaterede reaktioner 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 infusionsrelaterede reaktioner. 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 infliximab-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 eller andre svære infektioner, såsom sepsis, abscesser og opportunistiske infektioner, før, under og efter behandling med infliximab. Da eliminationen af infliximab kan tage op til 6 måneder, bør monitorering fortsættes i denne periode. Behandling med infliximab må ikke fortsættes, hvis en patient udvikler en alvorlig infektion eller sepsis.

Der bør udvises forsigtighed, når brug af infliximab 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, mykobakterieinfektioner, 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 aspergillose, candidiasis, listeriose og pneumocystose. Patienter, som udvikler en ny infektion, imens de er under behandling med infliximab, bør monitoreres tæt og gennemgå en komplet diagnostisk evaluering. Behandling med infliximab 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 der i størstedelen af disse tilfælde var tale om tuberkulose med ekstrapulmonal placering i form af enten lokal eller dissemineret sygdom.

Før initiering af behandling med infliximab 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 patientinformationskortet. Opmærksomheden henledes på risikoen for falsk negative resultater af tuberkulintesten, især hos patienter, der er alvorligt syge eller immunsupprimerede.

Ved aktiv tuberkulose, må infliximab-behandling ikke påbegyndes (se pkt. 4.3).

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

Hvis inaktiv ("latent") tuberkulose diagnosticeres, skal behandling for latent tuberkulose påbegyndes med behandling mod tuberkulose før initiering af infliximab 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 infliximab.

Anvendelsen af anti-tuberkulosebehandling bør også overvejes før initieringen af infliximab 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 infliximab-behandling.

Invasive svampeinfektioner

Hos patienter behandlet med infliximab bør en invasiv svampeinfektion såsom aspergillose, candidiasis, pneumocystose, histoplasmose, kokcidioidomykose 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, kokcidioidomykose eller blastomykose er endemiske, skal fordele og risici ved infliximab-behandling overvejes omhyggeligt, før infliximab-behandling initieres.

Fistulerende Crohns sygdom

Patienter med fistulerende Crohns sygdom med akut pusdannende fistler må ikke påbegynde infliximab-behandling, 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 infliximab 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 infliximab 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. Infliximab 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 infliximab seponeres, og en omhyggelig undersøgelse af hændelsen bør foretages.

Samtidig indgift af TNF-alfahæmmer og anakinra

Der blev observeret alvorlige infektioner og neutropeni i kliniske studier ved samtidig anvendelse af anakinra og et andet TNF $_{\alpha}$ -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 $_{\alpha}$ -blokerende midler. Derfor kan kombination af infliximab og anakinra ikke anbefales.

Samtidig indgift 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 infliximab 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 ASPIRE-studiet 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 infliximab 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 infliximab.

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 infliximab og er positiv over for antistoffer mod dobbeltstrenget DNA, må behandling med infliximab ikke fortsættes (se pkt. 4.8).

Neurologiske hændelser

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 demyeliniserings sygdomme skal vurdering af forventet gavn og risiko ved anti-TNF-behandlingen overvejes omhyggeligt før initiering af behandling med infliximab. Det bør overvejes at afbryde infliximab-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 infliximab 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 infliximab, 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

Infliximab bør anvendes med forsigtighed hos patienter med let hjerteinsufficiens (NYHA funktionsklasse I/II). Patienter bør følges nøje, og infliximab 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 infliximab-behandling bør overvejes hos patienter, hvor signifikante blodanomaliteter er bekræftet.

Andet

Der er begrænset erfaring med sikkerheden af infliximab-behandling hos patienter, som har gennemgået kirurgiske indgreb inklusive atropplastik. Infliximabs lange halveringstid bør tages i betragtning, hvis et kirurgisk indgreb er planlagt. En patient, som kræver operation under infliximab-behandling, bør følges nøje for infektioner, og passende forholdsregler bør tages.

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 infliximab-behandling 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 infliximab 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

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

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

Levende vacciner bør ikke gives samtidig med infliximab. 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 infliximab (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 kontraception for at undgå graviditet og fortsætte med anvendelsen heraf i mindst 6 måneder efter den sidste behandling med infliximab.

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 maternal 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 påvist 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. Der bør ikke indgives 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 non-kliniske 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

Flixabi påvirker i mindre grad evnen til at føre motorkøretøj og betjene maskiner, f.eks. svimmelhed, vertigo (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-reakivering, CHF (kongestivt hjertesvigt), alvorlige infektioner (inklusive sepsis, opportunistiske infektioner og TB), serumsygdome (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 infusionsrelaterede reaktioner (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).
Sjælden:	Meningitis, opportunistiske infektioner (såsom invasive svampeinfektioner [pneumocystose, histoplasmose, aspergillose, kokcidiodomykose, 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 uspecificerede tumorer (inkl. cyster og polypper)	
Sjælden:	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.
Psykiske 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:	Transversel 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, bygkorn.
	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, blussen.
	Ikke almindelig:	Perifer iskæmi, tromboflebitis, hæmatom.
	Sjælden:	Kredsløbssvigt, petekkier, vasospasme.
Luftveje, thorax og mediastinum		
	Meget almindelig:	Øvre luftvejsinfektion, sinusitis.
	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:	Abdominalsmerter, 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, kolelcystitis.
Sjælden:	Autoimmun hepatitis, gulsot.
Ikke kendt:	Leverstigt.
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, rygmerter.
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:	Forringet heling.
Sjælden:	Granulomatøs læsion.
Undersøgelser	
Ikke almindelig:	Positiv for autoantistoffer.
Sjælden:	Komplementfaktorabnormitet.

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

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 infusionsrelateret reaktion under induktionsfasen til og med uge 6, fik 27 % en infusionsrelateret reaktion i vedligeholdelsesfasen uge 7 til og med uge 54. Af de patienter, som ikke fik en infusionsrelateret reaktion under induktionsfasen, fik 9 % en infusionsrelateret reaktion under vedligeholdelsesfasen.

I et klinisk studie hos patienter med reumatoid arthritis (ASPIRE) 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 infusionsrelaterede reaktioner. 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 infusionsrelaterede reaktioner opstod hos 0,4 % af patienterne.

I et klinisk studie med patienter med Crohns sygdom (SONIC) 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 arytmier 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 indgift 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 indgift med et induktionsregimen 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 psoriasisstudierne 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 (ACCENT I studie) 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 28 % antistoffer mod infliximab (se pkt. 4.4 "Infusionsrelaterede reaktioner (IRR) 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 hals.

I et populationsbaseret, retrospektivt kohortestudie 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 (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 $\leq 35\%$) 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 infliximabpatienter, med eller uden identificerbare prædisponerende 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	infliximab	placebo	Infliximab	placebo	infliximab	placebo	infliximab
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 infliximab-patienter fik både infliximab og methotrexat.

² Placebo-patienter i de 2 fase III-studier med Crohns sygdom, ACCENT I og ACCENT II, fik som startdosis 5 mg/kg infliximab ved studiets begyndelse og var på placebo i vedligeholdelsesfasen. Patienter, som var randomiseret til placebo-vedligeholdelsesgruppen og senere blev krydset over til infliximab, er inkluderet i infliximab-gruppen i ALAT-analysen. I fase IIIb-studiet med Crohns sygdom, SONIC, fik placebo-patienterne AZA 2,5 mg/kg/dag som aktiv kontrol i tillæg til placebo-infliximab-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 infliximab-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 infliximab-behandlede patienter sammenlignet med 0 % af placebobehandlede patienter. Ved den sidste vurdering var 57 % af infliximab-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

Infliximab 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 infliximab som et induktionsregimen med 3 doser (hhv. uge 0, 2, 6 eller uge 14, 16, 20) fulgt af vedligeholdelsesbehandling hver 8. uge i kombination med methotrexat.

Infusionsrelaterede reaktioner

Der opstod infusionsrelaterede reaktioner 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 infliximabgruppen fik 4 ud af 60 patienter en alvorlig infusionsrelateret reaktion, og 3 patienter rapporterede en mulig anafylaktisk reaktion (ud af disse var 2 blandt de alvorlige infusionsrelaterede reaktioner). I 6 mg/kg gruppen fik 2 ud af 57 patienter en alvorlig infusionsrelateret reaktion, 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 i REACH studiet (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 REACH oplevede 1 eller flere infusionsrelaterede reaktioner. Der var ingen alvorlige infusionsrelaterede reaktioner, og 2 personer i REACH 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 REACH studiet. 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 faryngitis. 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 (C0168T72) og colitis ulcerosa hos voksne (ACT 1 og ACT 2) overensstemmende. I C0168T72 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 behandlingsregimen vs. 8-ugers behandlingsregimen.

Infusionsrelaterede reaktioner

Samlet set fik 8 (13,3 %) ud af 60 behandlede patienter en eller flere infusionsrelaterede reaktioner. 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 infusionsrelaterede reaktioner. Alle infusionsrelaterede reaktioner 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 C0168T72, og 22 (36,7 %) krævede oral eller parenteral antimikrobiel behandling. Andelen af patienter med infektioner i C0168T72 svarede til andelen i studiet med børn med Crohns sygdom (REACH), men var højere end andelen i studierne med voksne med colitis ulcerosa (ACT 1 og ACT 2). Den samlede forekomst af infektioner i C0168T72 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 infusionsrelaterede reaktioner 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. Sundhedspersoner 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.

Flixabi er et biosimilært lægemiddel. Yderligere oplysninger findes på Det Europæiske Lægemiddelagenturs hjemmeside <http://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 polyarthrititis som resultat af konstitutiv ekspresion af human TNF $_{\alpha}$, og fik ved indgift 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 ekspresion af molekyler, der medierer celleadhæsion, kemotiltrækning og vævsnedbrydning. Efter infliximab-behandling udviste patienter nedsat niveau af serum interleukin 6 (IL-6) og C-reaktivt 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: ATTRACT og ASPIRE. 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 ATTRACT, grænsebestemt ACR-N for ASPIRE), forebyggelsen af strukturel ledskaede 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-reaktivt 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 ledskaede (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.

ATTRACT studiet 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 ledskaede (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 ledskaede og fysisk funktionsevne ved uge 54, ATTRACT

	Kontrol ^a	infliximab ^b				Alle 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	
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 ± SD ^c	0,2 ± 0,3	0,4 ± 0,3	0,5 ± 0,4	0,5 ± 0,5	0,4 ± 0,4	0,4 ± 0,4

^a 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 (≤ 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.

ASPIRE studiet evaluerede respons ved uge 54 hos 1.004 methotrexat naive patienter med tidlig (≤ 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 ASPIRE 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 ledskade og fysisk funktion ved uge 54, ASPIRE

	Infliximab + MTX			
	Placebo + MTX	3 mg/kg	6 mg/kg	Kombineret
Forsøgspersoner randomiseret	282	359	363	722
Procentvis ACR forbedring				
Gennemsnit ± SD ^a	24,8 ± 59,7	37,3 ± 52,8	42,0 ± 47,3	39,6 ± 50,1
Ændring fra <i>baseline</i> i total van der Heijde modificeret Sharp score ^b				
Gennemsnit ± SD ^a	3,70 ± 9,61	0,42 ± 5,82	0,51 ± 5,55	0,46 ± 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 ± SD ^d	0,68 ± 0,63	0,80 ± 0,65	0,88 ± 0,65	0,84 ± 0,65

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

^b højere værdier indikerer mere ledskade.

^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 ATTRACT, ASPIRE og START studierne. START var et randomiseret, multicenter, dobbelblindt, 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 enkelt dosisbehandling med infliximab blev vurderet hos 108 patienter med aktiv Crohns sygdom (Crohn's Disease Activity Index (CDAI) $\geq 220 \leq 400$) i et randomiseret, dobbeltblind, 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 (ACCENT I). 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 nedtrapping var tilladt efter uge 6.

Tabel 5
Effekter på respons og remissionshastighed, data fra ACCENT I (uge-2 responderende)

	ACCENT I (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)

	ACCENT I (uge-2 responderende) % patienter		
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 ≥ 25 % og ≥ 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, dobbeltblindt studie med aktiv komparator (SONIC) hos 508 voksne patienter med moderat til svær Crohns sygdom (CDAI ≥ 220 ≤ 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, som opnåede kortikosteroidfri klinisk remission i uge 26, SONIC

	AZA Monoterapi	Infliximab Monoterapi	Infliximab + AZA Kombinationsterap
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, dobbeltblindt, placebokontrolleret studie hos 94 patienter med fistulerende Crohns sygdom, som havde fistler af mindst 3 måneders varighed. Enogtrediv 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 *baseline* 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 ($p = 0,002$). Median tiden til der registreredes en effekt i gruppen behandlet med infliximab var 2 uger. Median varigheden af respons var 12 uger. Det lykkedes desuden at lukke alle fistler hos 55 % af infliximab-behandlede patienter, sammenlignet 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 (ACCENT II). 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 respons hastighed, data fra ACCENT II (uge-14 responderende)

	ACCENT II (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 drænedes fistulaer over en periode på ≥ 4 uger.

^b Fravær af alle drænedes 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 proctalgia, 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 (ACT 1 og ACT 2) randomiserede, dobbeltblinde, placebokontrollerede kliniske studier hos voksne patienter med moderat til svær, aktiv colitis ulcerosa (Mayo-score 6 til 12; Endoskopi subscore ≥ 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 ACT 1 i uge 30, 38 og 46. Kortikosteroidnedtrapning var tilladt efter uge 8.

Tabel 8
Effekt på klinisk respons, klinisk remission og slimhindeheling i uge 8 og 30.
Kombinerede resultater fra ACT 1 & 2.

	Placebo	Infliximab		
		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 til og med uge 54 blev undersøgt i ACT 1 studiet.

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 %, $p < 0,001$). Andelene 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 ACT 1- & ACT 2-data) og uge 54 (21,0 % mod 8,9 %, $p = 0,022$, ACT 1-data).

Den samlede data analyse for ACT 1- og ACT 2-studierne 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 ACT 1 og ACT 2 studierne 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 andet randomiseret, dobbeltblindt studie (C0168Y06) 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 ACT 1 og ACT 2, 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, dobbeltblinde, placebokontrollerede studier 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 (P01522), som havde en dobbeltblind 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 placebopatienter 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 (ASSERT) 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 ASSERT 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 P01522 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.

I det første kliniske studie (IMPACT) 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 (IMPACT 2) 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 uger 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 IMPACT og IMPACT 2 er vist i tabel 9 nedenfor:

Tabel 9
Effekt på ACR og PASI i IMPACT og IMPACT 2

	IMPACT			IMPACT 2*		
	Placebo (uge 16)	Infliximab (uge 16)	Infliximab (uge 98)	Placebo (uge 24)	Infliximab (uge 24)	Infliximab (uge 54)
Randomiserede patienter	52	52	N/A ^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 IMPACT 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 IMPACT, og patienter med > 3 % BSA psoriasis hud påvirkning ved baseline af IMPACT 2.

** PASI 75 respons for IMPACT ikke inkluderet som følge af lav N; $p < 0,001$ for infliximab vs. placebo i uge 24 for IMPACT 2.

I IMPACT og IMPACT 2 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 IMPACT2. Røntgenbilleder af hænder og fødder blev indsamlet ved *baseline*, uge 24 og 54. Infliximab-behandling reducerede udviklingshastigheden af perifere ledskader 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 IMPACT 2.

Psoriasis hos voksne

Effekten af infliximab blev vurderet i to multicenter, randomiserede, dobbeltblinde studier: SPIRIT og EXPRESS. 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.

SPIRIT 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 SPIRIT 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. Der sås intet reboundfænomen.

EXPRESS 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. EXPRESS

	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 %)

	Placebo → Infliximab 5 mg/kg (i uge 24)	Infliximab 5 mg/kg
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 %)
Uge 24	3/65 (4,6 %)	58/223 (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 placebogruppen.

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

Pædiatrisk population

Crohns sygdom hos børn (6 til 17 år)

I REACH-studiet 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 vedligeholdelsesbehandlingsregimen. 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 (C0168T72) 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 lægemiddel 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 vedligeholdelsesregimen.

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 aktivitets-indeks (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, som 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 indgift 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 indgift 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 Kawasaki 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 median 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 Non-kliniske sikkerhedsdata

Infliximab krydsreagerer ikke med TNF_α fra andre arter end mennesker og chimpanser. Derfor er konventionelle non-kliniske sikkerhedsdata med infliximab begrænsede. I et udviklingstoksicitetsforsøg 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 reproduktionsfunktionsforsøg var antallet af drægtige mus reduceret efter indgift af det samme analoge antistof. Det vides ikke, om dette fund skyldes virkninger på hannerne og/eller hunnerne. I et 6-måneders flerdosis toksicitetsforsøg med 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. Der er ikke udført langvarige forsøg til vurdering af karcinogenicitet af infliximab. Forsøg med mus, der mangler TNF_α, viste ingen stigning i tumorer ved udsættelse for kendte tumorfremkaldere og/eller -fremskyndere.

6. FARMACEUTISKE OPLYSNINGER

6.1 Hjælpstoffer

Saccharose
Polysorbat 80
Monobasisk natriumphosphatmonohydrat (til pH-justering)
Dibasisk natriumphosphatheptahydrat (til pH-justering)

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.

Flixabi kan opbevares ved temperaturer på maksimalt 25 °C i en enkelt periode på op til 6 måneder, som ikke overskrider den oprindelige udløbsdato. Den nye udløbsdato skal skrives på kartonen. Efter udtagning fra opbevaring på køl må Flixabi ikke sættes tilbage til opbevaring på køl.

Efter rekonstitution og fortynding

Den fortyndede opløsnings kemiske og fysiske stabilitet efter anbrud er påvist i op til 34 dage ved 2 °C til 8 °C og i yderligere 24 timer ved 25 °C efter at være taget ud af køleskabet. Ud fra et mikrobiologisk synspunkt skal infusionsvæsken administreres straks, opbevaringstider og -forhold efter anbrud indtil

anvendelse er brugerens ansvar, og de vil normalt ikke overskride 24 timer ved 2 °C til 8 °C, medmindre rekonstitution/fortynding har fundet sted under kontrollerede og validerede aseptiske forhold.

6.4 Særlige opbevaringsforhold

Opbevares i køleskab (2 °C – 8 °C).

Opbevaringsforhold på op til 25 °C før rekonstitution af lægemidlet, se pkt. 6.3.

Opbevaringsforhold efter rekonstitution af lægemidlet, se pkt. 6.3.

6.5 Emballagetype og pakningsstørrelser

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

Flixabi findes i pakninger, der indeholder 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 Flixabi-hætteglas. Hvert Flixabi-hætteglas indeholder 100 mg infliximab. Beregn det samlede påkrævede volumen rekonstitueret Flixabi-opløsning.
2. Rekonstituer under aseptiske forhold hvert Flixabi-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 strålen med vand til injektionsvæsker mod glasvæggen i hætteglasset. Bland forsigtigt opløsningen ved at slynge hætteglasset rundt for at opløse det lyofiliserede pulver. Undgå at svinge for længe eller for kraftigt. **MÅ IKKE RYSTER.** Opskumning af opløsningen ved rekonstitution er ikke usædvanligt. Lad den rekonstituerede opløsning stå i 5 minutter. Kontroller at opløsningen er farveløs til lysegul og opaliserende. Der kan opstå nogle få fine gennemsigtige partikler i koncentratet, da infliximab er et protein. Opløsningen må ikke anvendes, hvis det indeholder uigennemsigtige partikler, er misfarvet eller indeholder andre fremmedlegemer.
3. Fortynd det samlede volumen af den rekonstituerede dosis Flixabi-opløsning til 250 ml med natriumchlorid 9 mg/ml (0,9 %) infusionsvæske, opløsning. Fortynd ikke det rekonstituerede Flixabi-koncentrat med andre infusionsvæsker. Fortyndingen kan opnås ved at udtrække et volumen af natriumchlorid 9 mg/ml (0,9 %) infusionsvæske, opløsning, fra 250 ml glasflasken eller infusionsposen svarende til voluminet af den rekonstituerede Flixabi-opløsning. Tilsæt langsomt det samlede volumen af rekonstitueret Flixabi-opløsning til 250 ml infusionsflasken eller -posen. Bland forsigtigt. Brug enten en større infusionspose (fx 500 ml, 1.000 ml) til voluminer over 250 ml eller brug flere 250 ml infusionsposer for at sikre, at koncentrationen af infusionsvæsken ikke overstiger 4 mg/ml. 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). Opbevaring i mere end 24 timer ved 2 °C til 8 °C gælder udelukkende for klargøring af Flixabi i infusionsposen.
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, opløsningen, begyndes så hurtigt som muligt og inden for 3 timer efter rekonstitution og fortynding. Hvis infusionsvæsken ikke anvendes straks, er opbevaringstider og -forhold efter anbrud indtil anvendelse brugerens ansvar, og de vil normalt ikke overskride 24 timer ved 2 °C til 8 °C, medmindre

rekonstitution/fortynding har fundet sted under kontrollerede og validerede aseptiske forhold (se pkt. 6.3 ovenfor). Opbevar ikke rester af den ikke anvendte infusionsvæske til fornyet brug.

5. Der er ikke gennemført biokemiske forligningsstudier for at vurdere samtidig indgivelse af Flixabi med andre midler. Infunder ikke Flixabi i den samme intravenøse slange med andre midler.
6. Undersøg Flixabi 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

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

8. MARKEDSFØRINGSTILLADELSESNUMMER (-NUMRE)

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

9. DATO FOR FØRSTE MARKEDSFØRINGSTILLADELSE/FORNYELSE AF TILLADELSEN

Dato for første markedsføringstilladelse: 26. maj 2016
Dato for seneste fornyelse: 11. februar 2021

10. DATO FOR ÆNDRING AF TEKSTEN

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

BILAG II

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

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

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

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

Navn og adresse på den fremstiller, der er ansvarlig for batchfrigivelse

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

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

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 PSUR'er 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 lægemiddellovervågning, 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 Flixabi.
- 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 Flixabi 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. ETIKETERING

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

Flixabi 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 1 ml 10 mg infliximab.

3. LISTE OVER HJÆLPESTOFFER

Hjælpemidler: Saccharose, polysorbit 80, monobasisk natriumphosphatmonohydrat og dibasisk natriumphosphatseptahydrat.

4. LÆGEMIDDELFORM OG INDHOLD (PAKNINGSSTØRRELSE)

Pulver til koncentrat til infusionsvæske, opløsning

1 hætteglas
2 hætteglas
3 hætteglas
4 hætteglas
5 hætteglas

5. ANVENDELSESMÅDE OG ADMINISTRATIONSVEJ(E)

Læs indlægssedlen inden brug.
Til intravenøs anvendelse.
Rekonstituer og fortynd før 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 stuetemperatur (op til 25 °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**

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

12. MARKEDSFØRINGSTILLADELSESNUMMER (-NUMRE)

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

13. BATCHNUMMER

Lot

14. GENEREL KLASSIFIKATION FOR UDLEVERING**15. INSTRUKTIONER VEDRØRENDE ANVENDELSEN****16. INFORMATION I BRAILLESKRIFT**

Fritaget fra krav 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 OG ADMINISTRATIONSVEJ(E)

Flixabi 100 mg pulver til koncentrat, opløsning
infliximab
Intravenøs anvendelse

2. ADMINISTRATIONSMETODE

3. UDLØBSDATO

EXP:

4. BATCHNUMMER

Lot:

5. INDHOLD ANGIVET SOM VÆGT, VOLUMEN ELLER ENHEDER

100 mg

6. ANDET

<p>Flixabi 100 mg infliximab</p> <p>Patientinformationskort</p> <p>Patientens navn: Lægens navn: Lægens telefonnummer:</p> <p>Dette patientinformationskort indeholder vigtig sikkerhedsinformation, som du skal være opmærksom på før og under behandling med Flixabi.</p> <p>Vis dette kort til enhver læge, der er involveret i din behandling.</p> <p>Læs indlægssedlen for Flixabi grundigt, inden du begynder at tage medicinen.</p> <p>Dato for start af Flixabi-behandling:</p> <p>Nuværende administrationer:</p> <p>Det er vigtigt, at du og din læge noterer produktnavn og lotnummer på din medicin.</p> <p>Du skal bede din læge om at notere type og dato for seneste screening(er) for tuberkulose (TB) nedenfor: Test: Dato: Resultat:</p> <p>Du skal sikre dig, at du ved hvert lægebesøg også medbringer en liste over alle andre lægemidler, som du bruger.</p> <p>Liste over allergier</p> <p>Liste over anden medicin</p>	<p>Infektioner</p> <p>Før behandling med Flixabi</p> <ul style="list-style-type: none"> • 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 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. <p>Under behandling med Flixabi</p> <ul style="list-style-type: none"> • 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. <p>Graviditet, amning og vaccinationer</p> <ul style="list-style-type: none"> • Hvis du har fået Flixabi, 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. <p>Opbevar dette kort på dig i 4 måneder, når du har fået din sidste dosis Flixabi, eller i tilfælde af graviditet i 12 måneder, efter du har født. Bivirkninger kan forekomme lang tid efter sidste dosis.</p>
--	--

B. INDLÆGSSEDEL

Indlægsseddel: Information til brugeren

Flixabi 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 Flixabi.
- Spørg lægen, hvis der er mere, du vil vide.
- 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 begynder at få Flixabi
3. Sådan får du Flixabi
4. Bivirkninger
5. Opbevaring
6. Pakningsstørrelser og yderligere oplysninger

1. Virkning og anvendelse

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

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

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

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

- Crohns sygdom
- Colitis ulcerosa.

Flixabi 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 Flixabi, som du skal tage sammen med et andet lægemiddel, der hedder methotrexat, for at:

- Reducere tegn og symptomer på din sygdom
- Forsinke skaden i dit 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 Flixabi for at:

- Reducere tegn og symptomer på din sygdom
- Forsinke skaden i dit 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 Flixabi 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 Flixabi 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 Flixabi 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 Flixabi 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 begynder at få Flixabi

Du må ikke få Flixabi

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

Du må ikke få Flixabi, hvis noget af ovenstående passer på dig. Hvis du er i tvivl, så kontakt lægen, før du får Flixabi.

Advarsler og forsigtighedsregler

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

Været i behandling med lægemidler indeholdende infliximab tidligere

- Fortæl din læge, hvis du tidligere har været i behandling med lægemidler indeholdende infliximab og nu starter behandling med Flixabi 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 Flixabi, hvis du har en infektion, også selvom det er en meget let infektion.
- Fortæl din læge, før du får Flixabi, 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 Flixabi. 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 Flixabi. Tegn inkluderer feber, hoste, influenzalignende symptomer, utilpashed, rød eller ophedet hud, sår eller problemer med tænderne. Din læge kan anbefale en midlertidig pause med Flixabi.

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 Flixabi, 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 Flixabi.

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

Hepatitis B-virus

- Fortæl din læge, før du får Flixabi, 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 Flixabi, 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 Flixabi. Tegn inkluderer åndenød eller hævede fødder.

Kræft og lymfom

- Fortæl din læge, før du får Flixabi, 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 Flixabi kan have en øget risiko for at udvikle lymfom eller anden form for kræft.
- Nogle patienter, som har fået TNF-blokerende behandling, herunder Flixabi, 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 infliximab, herunder kvinder over 60 år, bliver regelmæssigt screenet for livmoderhalskræft.

Lungesygdom eller højt tobaksforbrug

- Fortæl din læge, før du får Flixabi, 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 Flixabi.

Sygdom i nervesystemet

- Fortæl din læge, hvis du har eller nogensinde har haft en lidelse, som påvirker dit nervesystem, før du får Flixabi. 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 Flixabi. Tegn inkluderer synsændringer, muskelsvaghed i arme eller ben, følelsesløshed eller prikken et sted i kroppen.

Unormale hudåbninger

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

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 Flixabi. Der er visse vaccinationer, du kan få, mens du er i behandling med Flixabi, men du må ikke få levende vacciner (vacciner der indeholder et levende men svækket smitstof), da de kan give infektioner.
- Hvis du har fået Flixabi, 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 Flixabi, 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 Flixabi, før barnet bliver vaccineret. Se afsnittet om Graviditet, amning og frugtbarhed for yderligere information.

Terapeutiske smitstoffer

- Tal med din læge, hvis du for nylig 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 Flixabi ved at vise dem dit patientinformationskort.

Leverproblemer

• Nogle patienter, der får infliximab, har udviklet alvorlige leverproblemer. Fortæl det straks til lægen, hvis du får symptomer på leverproblemer under behandlingen med Flixabi. 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 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 Flixabi. 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 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 Flixabi. 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 Flixabi, har udviklet kræft inklusive usædvanlige typer kræft, som i visse tilfælde har været dødelige.
- Flere børn end voksne, der får Flixabi, fik infektioner.
- Børn skal have de anbefalede vaccinationer, før behandling med Flixabi påbegyndes.
- Børn kan få visse vacciner under behandlingen med Flixabi, men må ikke få levende vacciner, mens de får Flixabi.

Hvis du er i tvivl, om noget af ovenstående passer på dig, skal du kontakte lægen, før du får Flixabi.

Brug af anden medicin sammen med Flixabi

Fortæl lægen, hvis du bruger anden medicin, for nylig har brugt anden medicin eller planlægger at bruge anden medicin.

Patienter, som har betændelsessygdomme, tager allerede medicin 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 Flixabi.

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

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

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

Hvis du er i tvivl, om noget af ovenstående passer på dig, skal du kontakte lægen eller apotekspersonalet, før du får Flixabi.

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 din læge til råds, før du tager dette lægemiddel. Du må kun få Flixabi under graviditeten, eller mens du ammer, hvis lægen finder det nødvendigt.
- Du skal undgå at blive gravid, mens du er i behandling med Flixabi, og i mindst 6 måneder efter du er stoppet med behandlingen. Tal med lægen om anvendelse af prævention i denne tidsperiode.
- Hvis du fik Flixabi under graviditeten, kan dit barn have en øget risiko for at få en infektion.
- Det er vigtigt, at du fortæller dit barns læger og andet sundhedspersonale, at du har fået Flixabi, før barnet bliver vaccineret (for mere information, se afsnit om vaccination). Hvis du har fået Flixabi 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 bør ikke få levende vacciner som BCG-vaccinen inden for 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 Flixabi, 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 Flixabi under graviditeten. Hvis dit barn hyppigt får feber eller infektioner, skal du omgående kontakte barnets læge.

Trafik- og arbejdssikkerhed

Flixabi påvirker i mindre grad evnen til at føre motorkøretøj og betjene maskiner, f.eks. svimmelhed, vertigo.

Flixabi indeholder natrium

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

3. Sådan får du Flixabi

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 Flixabi

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

Så meget Flixabi vil du få

- Lægen vil bestemme din dosis og hvor ofte, du skal have Flixabi. Dette vil afhænge af din sygdom, vægt og hvor godt, du reagerer på Flixabi.
- 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

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

Hvis du får for meget Flixabi

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

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

Hvis du glemmer eller kommer for sent til en aftale, hvor Flixabi 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 alle andre lægemidler 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 Flixabi.

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, flakkende hjerte eller trykken i brystet, et hurtigt eller langsomt hjerteslag og hævelse af dine fødder.
- **Tegn på infektion (inklusive tuberkulose (TB))** såsom feber, træthedsfølelse, hoste, der kan være vedvarende, åndenød, influenzalignende symptomer, væggtab, 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, væggtab, 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 følelseløshed 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/følelseløshed 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 kinderne 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 bleghed.
- **Tegn på alvorlige hudproblemer** såsom rødlige, 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 infliximab:

De kendte bivirkninger ved Flixabi omfatter følgende, grupperet efter faldende hyppighed:

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.

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

- Ændringer i hvordan din lever fungerer, forhøjede leverenzymer (vist i blodprøver)
- Infektioner i lunger eller luftveje såsom bronkitis eller lungebetændelse
- Besværet eller smertefuldt åndedræt, 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
- Kulderystelser, hævelse på grund af ophobning af væske under huden
- Følelsesløshed eller en prikkende fornemmelse.

Ikke almindelig (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 galdeblæren, 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 skarpe 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.

Sjælden (kan forekomme hos op til 1 ud af 1.000 personer)

- En type blodkræft (lymfom)
- Dit blod tilfører ikke nok ilt til kroppen, kredsløbsproblemer såsom indsnævring af et blodkar
- Betændelse i hjernehinderne (meningitis)
- Infektioner, som skyldes et 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)
- Ansamling af immunceller som følge af et inflammatorisk respons (granulomatøse læsioner)
- Immunsystemdefekt, som kan påvirke lunger, hud og lymfekirtler (såsom sarkoidose)
- Mangel på interesse eller følelser
- Alvorlige hudproblemer såsom toksisk epidermal nekrolyse, Stevens-Johnsons syndrom og akut generaliseret eksantematøs pustulose
- Andre hudproblemer såsom erythema multiforme, lichenoide 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 transversel myelitis, multipel sklerose-lignende sygdom, optisk neuritis og Guillain-Barré 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 kendt (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 kaldes dermatomyositis (observeres som hududslæt ledsaget af muskelsvaghed)
- Hjerteanfald
- Slagtilfælde
- Midlertidigt synstab under eller inden for 2 timer efter infusionen
- Infektion, der skyldes en levende vaccine som følge af et svækket immunsystem.

Hos børn og unge kan endvidere ses følgende bivirkninger:

De bivirkninger, som børn og unge 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 din læge, apotekpersonalet eller sygeplejersken. 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

Flixabi opbevares af sundhedspersonalet på hospitalet eller klinikken. 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 pakningen efter EXP. Udløbsdatoen er den sidste dag i den nævnte måned.
- Opbevares i køleskab (2 °C – 8 °C).
- Dette lægemiddel kan også opbevares i den originale karton uden for køleskab ved maksimalt 25 °C i en enkelt periode på op til seks måneder, men den oprindelige udløbsdato må ikke overskrides. I tilfælde heraf må lægemidlet ikke sættes tilbage på køl. Skriv den ny udløbsdato på kartonen, herunder dag/måned/år.
Kassér lægemidlet, hvis det ikke er anvendt ved den nye udløbsdato eller udløbsdatoen, der er trykt på kartonen, alt efter hvad der kommer først.
- Det anbefales, at Flixabi 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 til 8 °C i op til 34 dage og i yderligere 24 timer ved 25 °C efter at være taget ud af køleskabet.
- Brug ikke lægemidlet, hvis det er misfarvet, eller hvis det indeholder partikler.

6. Pakningsstørrelser og yderligere oplysninger

Flixabi indeholder

- Aktivt stof: infliximab. Hvert hætteglas indeholder 100 mg infliximab. Efter klargøring indeholder hver ml 10 mg infliximab.
- Øvrige indholdsstoffer: saccharose, polysorbat 80, monobasisk natriumphosphatmonohydrat og dibasisk natriumphosphatseptahydrat.

Udseende og pakningsstørrelser

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

Flixabi fremstilles i pakninger med 1, 2, 3, 4 eller 5 hætteglas. Ikke alle pakningsstørrelser er nødvendigvis markedsført.

Indehaver af markedsføringstilladelsen

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

Fremstiller

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

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

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

België/Belgique/Belgien

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

България

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

Česká republika

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

Danmark

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

Deutschland

Biogen GmbH
Tel: + 49 (0)30 223 864 72

Eesti

Biogen Estonia OÜ
Tel: + 372 6 68 30 56

Ελλάδα

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

España

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

France

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

Hrvatska

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

Ireland

Biogen Idec (Ireland) Ltd.

Lietuva

Biogen Lithuania UAB
Tel: +370 52 07 91 38

Luxembourg/Luxemburg

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

Magyarország

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

Malta

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

Nederland

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

Norge

Biogen Norway AS
Tlf: + 47 21 93 95 87

Österreich

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

Polska

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

Portugal

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

România

Ewopharma AG Representative Office
Tel: + 40 377 881 045

Slovenija

Biogen Pharma d.o.o.

Tel: +353 (0)1 513 33 33

Ísland

Icepharma hf
Sími: + 354 800 9836

Italia

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

Κύπρος

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

Latvija

Biogen Latvia SIA
Tel: + 371 66 16 40 32

Tel: + 386 (0)1 888 81 07

Slovenská republika

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

Suomi/Finland

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

Sverige

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

United Kingdom (Northern Ireland)

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

Denne indlægsseddel blev senest ændret

Andre informationskilder

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

Nedenstående oplysninger er til læger og sundhedspersonale:

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

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

Instruktioner i anvendelse og håndtering – opbevaringsforhold

Opbevares ved 2°C - 8°C.

Flixabi kan opbevares ved temperaturer på maksimalt 25 °C i en enkelt periode på op til 6 måneder, som ikke må overskride den oprindelige udløbsdato. Den nye udløbsdato skal skrives på kartonen. Efter udtagning fra opbevaring på køl må Flixabi ikke sættes tilbage til opbevaring på køl.

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 Flixabi-hætteglas. Hvert Flixabi-hætteglas indeholder 100 mg infliximab. Beregn det samlede påkrævede volumen rekonstitueret Flixabi-opløsning.
2. Rekonstituer under aseptiske forhold hvert Flixabi-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 sprøjtekanyle i hætteglasset gennem midten af gummiproppen og ret strålen med vand til injektionsvæsker mod glasvæggen i hætteglasset. Bland forsigtigt opløsningen ved forsigtigt at slynge hætteglasset rundt for at opløse det lyofiliserede pulver. Undgå at svinge for længe eller for kraftigt. **MÅ IKKE RYSTES.** Opskumning af opløsningen ved rekonstitution er ikke usædvanligt. Lad det rekonstituerede opløsning stå i 5 minutter. Kontroller at opløsningen er farveløs til lysegul og opaliserende. Der kan opstå nogle få fine gennemsigtige partikler i koncentratet, da infliximab er et protein. Opløsningen må ikke anvendes, hvis det indeholder uigennemsigtige partikler, er misfarvet eller indeholder andre fremmedlegemer.
3. Fortynd det samlede volumen af den rekonstituerede dosis Flixabi-opløsning til 250 ml med natriumchlorid 9 mg/ml (0,9 %) infusionsvæske, opløsning. Fortynd ikke det rekonstituerede Flixabi-koncentrat med andre infusionsvæsker. Fortyndingen kan opnås ved at udtrække et volumen af natriumchlorid 9 mg/ml (0,9 %) infusionsvæske, opløsning, fra 250 ml glasflasken eller infusionsposen svarende til voluminet af den rekonstituerede Flixabi-opløsning. Tilsæt langsomt det samlede volumen af rekonstitueret Flixabi-opløsning til 250 ml infusionsflasken eller -posen. Bland forsigtigt. Brug enten en større infusionspose (fx 500 ml, 1.000 ml) til volumener over 250 ml eller brug flere 250 ml infusionsposer for at sikre, at koncentrationen af infusionsvæsken ikke overstiger 4 mg/ml. 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). Opbevaring i mere end 24 timer ved 2 °C til 8 °C gælder udelukkende for klargøring af Flixabi i infusionsposen.
4. Indgiv infusionsvæsken over en periode på ikke mindre end den anbefalede infusionstid. Anvend kun et infusionsæt med et in-line, sterilt, ikke-pyrogent, minimalt proteinbindende filter (porestørrelse 1,2 µm eller derunder). Da der ikke er anvendt konserveringsmiddel, anbefales det, at indgivelsen af infusionsvæsken, opløsningen, påbegyndes så hurtigt som muligt og inden for 3 timer efter rekonstitution og fortynding. Hvis infusionsvæsken ikke anvendes straks, er opbevaringstider og -forhold efter anbrud indtil anvendelse brugerens ansvar, og de vil normalt ikke overskride 24 timer ved 2 °C til 8 °C, medmindre rekonstitution/fortynding har fundet sted under kontrollerede og validerede aseptiske forhold. Opbevar ikke rester af den ikke anvendte

infusionsvæske til fornyet brug.

5. Der er ikke gennemført biokemiske forligningsstudier for at vurdere samtidig indgivelse af Flixabi med andre midler. Infunder ikke Flixabi i den samme intravenøse slange med andre midler.
6. Undersøg Flixabi 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.