

**VIÐAUKI I**  
**SAMANTEKT Á EIGINLEIKUM LYFS**

## 1. HEITI LYFS

Remicade 100 mg stofn fyrir innrennslisþykkni, lausn.

## 2. INNIHALDSLÝSING

Hvert Remicade hettuglas inniheldur 100 mg af infliximabi. Infliximab er blendings manna-músa IgG1 einstofna mótefni sem er myndað í músa blendingsæxlisfrumum með DNA samrunaerfðatækni. Eftir blöndun inniheldur hver ml 10 mg af infliximabi.

Sjá lista yfir öll hjálparefni í kafla 6.1.

## 3. LYFJAFORM

Stofn fyrir innrennslisþykkni, lausn (þykknisstofn).

Stofninn er frostþurrkaður hvítur köggull.

## 4. KLÍNÍSKAR UPPLÝSINGAR

### 4.1 Ábendingar

#### Iktsýki

Ábendingar fyrir Remicade gefið samhliða metotrexati eru að draga úr einkennum og bæta jafnframt líkamlegt ástand hjá:

- fullorðnum sjúklingum með virkan sjúkdóm þegar svörun við öðrum gigtarlyfjum sem draga úr sjúkdómseinkennum (sjúkdómstemprandi gigtarlyfjum - DMARDs), þar með talið metotrexat, hefur ekki verið fullnægjandi.
- fullorðnum sjúklingum með alvarlegan, virkan og ágengan sjúkdóm sem hafa ekki áður verið meðhöndlaðir með metotrexati eða öðrum gigtarlyfjum (sjúkdómstemprandi gigtarlyfjum).

Hjá þessum hópi sjúklinga hefur verið sýnt fram á með röntgenmyndum að það hægist á framvindu liðskemmda (sjá kafla 5.1).

#### Crohns sjúkdómur hjá fullorðnum

Ábendingar fyrir Remicade eru:

- meðferð við miðlungs virkum eða mjög virkum Crohns sjúkdómi hjá fullorðnum sjúklingum sem hafa ekki svarað þrátt fyrir fullnægjandi barkstera- og/eða ónæmisbælandi lyfjameðferð; eða hjá sjúklingum sem ekki þola þá meðferð eða slík meðferð er ekki viðeigandi af læknisfræðilegum ástæðum.
- meðferð við fistilmyndandi, virkum Crohns sjúkdómi hjá fullorðnum sjúklingum sem hafa ekki svarað þrátt fyrir fullnægjandi hefðbundna lyfjameðferð (þar með talið sýklalyf, afrennsli (drainage) og ónæmisbælandi lyfjameðferð).

#### Crohns sjúkdómur hjá börnum

Ábendingar fyrir Remicade eru meðferð við alvarlegum virkum Crohns sjúkdómi hjá börnum og unglingum 6 til 17 ára sem hafa ekki svarað hefðbundinni meðferð þar með talið með barksterum, ónæmismótandi lyfjameðferð og næringarmeðferð; eða hjá sjúklingum sem ekki þola eða eru með frábendingar fyrir þannig meðferðum. Remicade hefur eingöngu verið rannsakað í samsettri meðferð með hefðbundinni ónæmisbælandi meðferð.

#### Sáraristilbólga

Remicade er ætlað til meðferðar við miðlungs virkri eða mjög virkri sáraristilbólgu (ulcerative colitis) hjá fullorðnum sjúklingum sem hafa ekki fengið nægilega góða svörun við hefðbundinni meðferð (að

meðtöldum barksterum og 6-merkaptópúríni (6-MP) eða azatíopríni (AZA) og hjá sjúklingum sem ekki þola þá meðferð eða slík meðferð er ekki viðeigandi af læknisfræðilegum ástæðum.

#### Sáraristilbólga hjá börnum

Remicade er ætlað til meðferðar við mjög virkri sáraristilbólgu (ulcerative colitis) hjá börnum og unglingum á aldrinum 6 til 17 ára sem hafa ekki fengið nægilega góða svörun við hefðbundinni meðferð að meðtöldum barksterum og 6-merkaptópúríni (6-MP) eða azatíopríni (AZA) og hjá sjúklingum sem ekki þola þá meðferð eða slík meðferð er ekki viðeigandi af læknisfræðilegum ástæðum.

#### Hryggikt

Ábending fyrir Remicade er meðferð við alvarlegri, virkri hryggikt hjá fullorðnum sjúklingum sem hafa ekki svarað hefðbundinni meðferð á fullnægjandi hátt.

#### Sóraliðagigt

Ábending fyrir Remicade er meðferð við virkri og ágengri sóraliðagigt hjá fullorðnum sjúklingum, þegar ekki hefur fengist fullnægjandi svörun við fyrri sjúkdómstemplandi gigtarlyfjameðferð.

Remicade á að gefa:

- í samsettri meðferð með metotrexati
- eða eitt og sér hjá sjúklingum sem þola ekki metotrexat eða hjá sjúklingum sem eiga ekki að nota metotrexat vegna frábendinga.

Sýnt hefur verið fram á að Remicade eykur hreyfingu sjúklinga með sóraliðagigt og dregur úr framgangi skemmda í útlægum liðum samkvæmt röntgenmyndum af sjúklingum sem hafa samhverfa fjölliðagigt sem er undirtegund af sjúkdómnum (sjá kafla 5.1).

#### Sóri

Ábending fyrir Remicade er meðferð við miðlungs miklum eða alvarlegum skellusóra hjá fullorðnum sjúklingum sem svara ekki, mega ekki fá eða þola ekki aðra meðferð sem tekur til alls líkamans, þar með talið ciklósporín, metotrexat og PUVA (sjá kafla 5.1).

## **4.2 Skammtar og lyfjagjöf**

Remicade meðferð á að hefja og vera undir eftirliti sérhæfðs læknis sem hefur reynslu í greiningu og meðferð iktsýki, bólgusjúkdóma í ristli, hryggiktar, sóraliðagigtar og sóra. Remicade á að gefa í bláæð. Göf Remicade innrennslis á að vera í höndum hæfs heilbrigðisstarfsfólks sem er þjálfað í að taka eftir vandamálum í tengslum við innrennslis. Afhenda skal sjúklingum sem eru í meðferð með Remicade, fylgiseðil og áminningarkort sjúklings.

Meðan á meðferð með Remicade stendur, ætti að vanda sérstaklega skömmtun annarra lyfja sem notuð eru samtímis t.d. barkstera og ónæmisbælandi lyfja.

#### Skammtar

*Fullorðnir (≥ 18 ára)*

#### Iktsýki

3 mg/kg gefið sem innrennslis í bláæð fylgt eftir með 3 mg/kg viðbótar innrennslisskammti, 2 og 6 vikum eftir fyrsta innrennslis, síðan 8. hverja viku þar á eftir.

Gefa verður Remicade með metotrexati.

Fyrirliggjandi upplýsingar benda til að klínísk svörun náist yfirleitt innan 12 vikna meðferðar. Ef svörun sjúklings er ófullnægjandi eða gengur til baka að þeim tíma liðnum, má hugsanlega auka skammtinn um u.þ.b. 1,5 mg/kg í þrepum að hámarki 7,5 mg/kg á 8 vikna fresti. Annar hugsanlegur kostur er að gefa 3 mg/kg á allt að fjögurra vikna fresti. Náist fullnægjandi svörun á sjúklingurinn að halda áfram á sömu skömmtum eða skammtatíðni.

Endurskoða ætti vandlega hvort meðferð skuli haldið áfram hjá sjúklingum sem ekki sýna ávinning af meðferð fyrstu 12 vikur meðferðar eða eftir að skömmtum hefur verið breytt.

#### Miðlungs virkur eða mjög virkur Crohns sjúkdómur

5 mg/kg gefið sem innrennsli í æð og síðan 5 mg/kg í innrennsli 2 vikum eftir fyrstu gjöfina. Ef sjúklingur sýnir ekki svörun eftir 2 skammta, á ekki að gefa áframhaldandi meðferð með infliximabi. Fyrirliggjandi upplýsingar styðja ekki frekari meðferð með infliximabi hjá þeim sjúklingum sem svara ekki meðferð innan 6 vikna frá fyrsta innrennsli.

Hjá sjúklingum sem svara meðferðinni eru eftirfarandi valkostir á meðferðarúrræði:

- Viðhaldsmeðferð: Viðbótar innrennsli af 5 mg/kg 6 vikum eftir upphafsskammt, fylgt eftir með innrennsli 8. hverja viku eða
- Endurtekin gjöf: Innrennsli af 5 mg/kg ef einkenni sjúkdómsins taka sig upp (sjá „Endurtekin gjöf“ að neðan og kafla 4.4).

Þótt samanburðarniðurstöður vanti benda takmarkaðar upplýsingar til þess að sumir sjúklingar sem svöruðu 5 mg/kg í upphafi en hættu svo að sýna svörun við meðferðinni, geti aftur sýnt svörun ef skammturinn er aukinn (sjá kafla 5.1). Íhuga skal vandlega hvort halda eigi áfram meðferð hjá sjúklingum sem sýna engan árangur af meðferð eftir að skömmtum hefur verið breytt.

#### Fistilmyndandi, virkur Crohns sjúkdómur

5 mg/kg gefin með innrennsli í bláæð og síðan 5 mg/kg skammtur gefinn aftur sem innrennsli 2 og 6 vikum eftir fyrsta innrennsli. Ef sjúklingur svarar ekki meðferðinni eftir þessa 3 skammta, ætti ekki að gefa viðbótar meðferð með infliximabi.

Hjá sjúklingum sem svara meðferðinni eru eftirfarandi valkostir á meðferðarúrræði:

- Viðhaldsmeðferð: Viðbótar innrennsli af 5 mg/kg 8 hverja viku eða
- Endurtekin gjöf: Innrennsli af 5 mg/kg ef einkenni sjúkdómsins taka sig upp og síðan 5 mg/kg 8. hverja viku (sjá „endurtekin gjöf“ að neðan og kafla 4.4).

Þótt samanburðarniðurstöður vanti benda takmarkaðar upplýsingar til þess að sumir sjúklingar sem svöruðu 5 mg/kg í upphafi en hættu svo að sýna svörun við meðferðinni, geti aftur sýnt svörun ef skammturinn er aukinn (sjá kafla 5.1). Vandlega skal íhuga hvort halda eigi áfram meðferð hjá sjúklingum sem sýna engan árangur af meðferð eftir að skömmtum hefur verið breytt.

Varðandi Crohns sjúkdóm, er takmörkuð reynsla af endurtekinni gjöf ef einkenni sjúkdómsins taka sig upp og samanburðargögn vantar um hag/áhættu á þessum valkostum á áframhaldandi meðferð.

#### Sáraristilbólga

5 mg/kg gefin sem innrennsli í bláæð og fylgt eftir með viðbótar 5 mg/kg innrennsliskammti 2 og 6 vikum eftir fyrsta innrennslið, síðan 8. hverja viku.

Fyrirliggjandi upplýsingar benda til þess að klínísk svörun náist yfirleitt innan 14 vikna frá upphafi meðferðar, þ.e. með þremur skömmtum. Taka á áframhaldandi meðferð til rækilegrar endurskoðunar hjá sjúklingum þar sem engar vísbendingar um meðferðarávinning koma fram innan þess tíma.

#### Hryggikt

5 mg/kg gefið sem innrennsli í bláæð og fylgt eftir með viðbótar 5 mg/kg innrennslisskammti 2 og 6 vikum eftir fyrsta innrennsli, síðan 6. til 8. hverja viku. Ef sjúklingur svarar ekki meðferðinni eftir 6 vikur (þ.e. eftir 2 skammta), skal ekki gefa viðbótar meðferð með infliximabi.

#### Sóraliðagigt

5 mg/kg gefin sem innrennsli í bláæð og fylgt eftir með viðbótar 5 mg/kg innrennslisskammti 2 og 6 vikum eftir fyrsta innrennsli, síðan 8. hverja viku.

### Sóri

5 mg/kg gefin sem innrennsli í bláæð og fylgt eftir með viðbótar 5 mg/kg innrennisskammti 2 og 6 vikum eftir fyrsta innrennsli, síðan 8. hverja viku. Ef sjúklingur sýnir enga svörun eftir 14 vikur (þ.e. eftir 4 skammta), skal ekki gefa viðbótarmeðferð með infliximabi.

### Endurtekin gjöf við Crohns sjúkdómi og iktsýki

Ef einkenni sjúkdómsins taka sig upp að nýju, má gefa Remicade aftur innan 16 vikna frá síðasta innrennsli. Í klínískum rannsóknum hafa síðkomin ofnæmisviðbrögð verið sjaldgæf og hafa komið fram eftir styttra en 1 árs Remicade meðferðarhlé (sjá kafla 4.4 og 4.8). Öryggi og verkun við endurteknar gjöf eftir meira en 16 vikna Remicade meðferðarhlé hefur ekki verið staðfest. Þetta á bæði við um sjúklinga með Crohns sjúkdóm og iktsýki.

### Endurtekin gjöf við sáraristilbólgu

Öryggi og verkun endurtekinna meðferða annarra en 8. hverja viku hefur ekki verið staðfest (sjá kafla 4.4 og 4.8).

### Endurtekin gjöf við hryggikt.

Öryggi og verkun endurtekinna meðferða annarra en 6. til 8. hverja viku, hefur ekki verið staðfest (sjá kafla 4.4 og 4.8).

### Endurtekin gjöf við sóraliðagigt

Öryggi og verkun endurtekinna meðferða annarra en 8. hverja viku hefur ekki verið staðfest (sjá kafla 4.4 og 4.8).

### Endurtekin gjöf við sóra

Takmörkuð reynsla af endurmeðferð með einum stökum skammti af Remicade við sóra eftir 20 vikna hlé bendir til minnkaðrar verkunar og hærri tíðni vægra eða miðlungs mikilla innrennslisviðbragða samanborið við byrjunarmeðferð (sjá kafla 5.1).

Takmörkuð reynsla á endurmeðferð, eftir að sjúkdómurinn blossar upp aftur og meðferð er hafin á ný með innleiðsluskömmtum, bendir til hærri tíðni innrennslisviðbragða, m.a. alvarlegra, samanborið við viðhaldsmeðferð 8. hverja viku (sjá kafla 4.8).

### Endurtekin gjöf (allar ábendingar)

Ef truflun hefur orðið á viðhaldsmeðferð, þannig að nauðsynlegt er að hefja meðferð aftur, eru innleiðsluskammtar ekki ráðlagðir (sjá kafla 4.8). Í þeim tilvikum er ráðlagt að byrja með stakan skammt af Remicade sem fylgt er eftir með ráðlögðum viðhaldsskammti eins og lýst er hér að ofan.

### Sérstakir sjúklingahópar

#### *Aldraðir*

Sértækar rannsóknir á Remicade hjá öldruðum hafa ekki farið fram. Í klínískum rannsóknum kom hvorki fram verulegur aldurstengdur munur á úthreinsun né dreifingu. Ekki er þörf á að breyta skömmtum (sjá kafla 5.2). Fyrir frekari upplýsingar um öryggi Remicade hjá öldruðum (sjá kafla 4.4 og 4.8).

#### *Nýrna- og/eða lifrarskerðing*

Remicade hefur ekki verið rannsakað hjá þessum sjúklingahópum. Ekki er hægt að ráðleggja skammta (sjá kafla 5.2).

#### *Börn*

##### Crohns sjúkdómur (6 til 17 ára)

5 mg/kg gefið sem innrennsli í bláæð og síðan 5 mg/kg skammtur gefinn aftur sem innrennsli 2 og 6 vikum eftir fyrsta innrennsli, síðan 8. hverja viku. Fyrirliggjandi upplýsingar styðja ekki frekari meðferð með infliximabi hjá börnum og unglíngum sem svara ekki meðferð innan 10 vikna frá fyrsta innrennsli (sjá kafla 5.1).

Hjá sumum sjúklingum getur þurft að hafa styttra á milli lyfjagjafa til að viðhalda klíniskri svörun, en hjá öðrum getur nægt að hafa lengra á milli lyfjagjafa. Hjá sjúklingum þar sem tímalengd á milli lyfjagjafa hefur verið styttr niður í minna en 8 vikur getur verið aukin hætta á aukaverkunum. Íhuga skal vandlega hvort halda eigi áfram meðferð með styttra á milli lyfjagjafa hjá þeim sjúklingum sem sýna engar vísbendingar um viðbótarárangur af meðferð eftir að tíma milli lyfjagjafa hefur verið breytt.

Ekki hefur verið sýnt fram á öryggi og verkun Remicade hjá börnum yngri en 6 ára með Crohns sjúkdóm. Fyrirliggjandi upplýsingar um lyfjahvörf eru tilgreindar í kafla 5.2 en ekki er hægt að ráðleggja ákveðna skammta handa börnum yngri en 6 ára á grundvelli þeirra.

#### Sáraristilbólga (6 til 17 ára)

5 mg/kg gefið sem innrennsli í bláæð og síðan 5 mg/kg skammtur gefinn aftur sem innrennsli 2 og 6 vikum eftir fyrsta innrennsli, síðan 8. hverja viku. Fyrirliggjandi upplýsingar styðja ekki frekari meðferð með infliximabi hjá börnum og unglíngum sem svara ekki meðferð innan 8 vikna frá fyrsta innrennsli (sjá kafla 5.1).

Ekki hefur verið sýnt fram á öryggi og verkun Remicade hjá börnum yngri en 6 ára með sáraristilbólgu. Fyrirliggjandi upplýsingar um lyfjahvörf eru tilgreindar í kafla 5.2 en ekki er hægt að ráðleggja ákveðna skammta handa börnum yngri en 6 ára á grundvelli þeirra.

#### Sóri

Ekki hefur enn verið sýnt fram á öryggi og verkun Remicade hjá börnum og unglíngum yngri en 18 ára við ábendingunni sóra. Fyrirliggjandi upplýsingar eru tilgreindar í kafla 5.2 en ekki er hægt að ráðleggja ákveðna skammta á grundvelli þeirra.

#### Liðagigt hjá börnum (juvenile idiopathic arthritis), sóraliðagigt og hryggigt

Ekki hefur enn verið sýnt fram á öryggi og verkun Remicade hjá börnum og unglíngum yngri en 18 ára við ábendingunni liðagigt hjá börnum, sóraliðagigt og hryggigt. Fyrirliggjandi upplýsingar eru tilgreindar í kafla 5.2 en ekki er hægt að ráðleggja ákveðna skammta á grundvelli þeirra.

#### Barnaiktsýki (juvenile rheumatoid arthritis)

Ekki hefur enn verið sýnt fram á öryggi og verkun Remicade hjá börnum og unglíngum yngri en 18 ára við ábendingunni barnaiktsýki. Fyrirliggjandi upplýsingar eru tilgreindar í kafla 4.8 og 5.2 en ekki er hægt að ráðleggja ákveðna skammta á grundvelli þeirra.

#### Lyfjagjöf

Remicade á að gefa í bláæð á 2 klst. Fylgjast skal með öllum sjúklingum sem fá Remicade í að minnsta kosti 1-2 klukkustundir eftir innrennslisgjöfina, vegna hættu á bráðum innrennslisþengdum viðbrögðum. Tæki og lyf til bráðaaðgerða, s.s. adrenalín, andhistamín, barksterar og barkarena, verða að vera tiltæk. Veita má sjúklingum lyfjaforgjöf með andhistamíni, hýdrókortisóni og/eða parasetamóli og hægja má á innrennslisþraðanum til að draga úr hættu á innrennslisþengdum viðbrögðum, einkum ef innrennslisþengd viðbrögð hafa komið fyrir áður (sjá kafla 4.4).

#### Styttur innrennslistími fyrir ábendingar hjá fullorðnum

Hjá vandlega völdum fullorðnum sjúklingum sem hafa þolað að minnsta kosti 3 fyrstu 2-klst. innrennslisgjafirnar af Remicade (innleiðslufasa) og eru á viðhaldsmeðferð, má íhuga að gefa síðari innrennslisgjafir á að lágmarki 1 klst. Ef innrennslisviðbrögð koma fram í tengslum við stytta innrennslistíma, má íhuga að gefa innrennslisgjafir við síðari innrennslisgjafir, ef meðferð skal haldið áfram. Styttur innrennslistími skammta sem eru > 6 mg/kg hefur ekki verið rannsakaður (sjá kafla 4.8).

Sjá leiðbeiningar í kafla 6.6 um blöndun og gjöf lyfsins.

### 4.3 Frábendingar

Ofnæmi fyrir virka efninu, öðrum músapróteinum eða einhverju hjálparefnanna sem talin eru upp í kafla 6.1.

Sjúklingar með berkla eða aðrar alvarlegar sýkingar eins og blóðsýking, ígerð og tækifærissýkingar (sjá kafla 4.4).

Sjúklingar með meðal til alvarlega hjartabilun (NYHA flokkur III/IV) (sjá kafla 4.4 og 4.8).

### 4.4 Sérstök varnaðarorð og varúðarreglur við notkun

#### Rekjanleiki

Til þess að bæta rekjanleika líffræðilegra lyfja skal heiti og lotunúmer lyfsins sem gefið er vera skráð með skýrum hætti.

#### Innrennslistengd viðbrögð og ofnæmi

Bráð innrennslistengd viðbrögð, þ. á m. ofnæmislost, og síðkomin ofnæmisviðbrögð hafa tengst gjöf infliximabs (sjá kafla 4.8).

Bráð innrennslistengd viðbrögð þar með talið bráðaofnæmi geta komið fram meðan á innrennsli stendur (innan sekúndna) eða innan nokkurra klukkustunda. Ef bráð innrennslistengd viðbrögð koma fram verður að stöðva innrennslið strax. Neyðarútbúnaður eins og adrenalín, andhistamín, barksterar og barkarena verða að vera til staðar. Veita má sjúklingum lyfjaforgjöf með t.d. andhistamíni, hýdrókortisóni og/eða parasetamóli til að koma í veg fyrir vægar og skammvinnar aukaverkanir. Mótefni gegn infliximabi geta myndast og hafa verið tengd við aukna tíðni innrennslistengdra viðbragða. Lítill hluti innrennslistengdu viðbragðanna voru alvarleg ofnæmisviðbrögð. Einnig hafa sést tengsl á milli myndunar mótefna gegn infliximabi og styttingar tímans sem svörun varði. Tengsl eru á milli samtímis gjafar ónæmismótandi lyfja og minni myndunar mótefna gegn infliximabi og lækkunar á tíðni innrennslistengdra viðbragða. Áhrif sem samtímis ónæmismótandi meðferð hafði var meiri hjá sjúklingum sem voru í tímabundinni meðferð en hjá sjúklingum í viðhaldsmeðferð. Sjúklingar sem hætta á ónæmisbælandi lyfjameðferð fyrir eða meðan á meðferð með Remicade stendur eru í meiri hættu að mynda þessi mótefni. Ekki er alltaf hægt að finna þessi mótefni í sermi. Ef til alvarlegra viðbragða kemur, ætti að grípa til meðferðar eftir einkennum og stöðva frekari gjöf Remicade (sjá kafla 4.8).

Í klínískum rannsóknum hefur verið tilkynnt um síðkomin ofnæmisviðbrögð. Fyrirliggjandi upplýsingar benda til þess að hætta á síðkomnu ofnæmi aukist eftir því sem Remicade meðferðarhlé er lengra. Ráðleggja skal sjúklingum að leita sér læknishjálpar strax ef þeir verða fyrir síðkomnum aukaverkunum (sjá kafla 4.8). Ef meðferð er endurtekin eftir langan tíma, er nauðsynlegt að fylgjast vel með einkennum síðkomins ofnæmis.

#### Sýkingar

Fylgjast skal náð með sjúklingum m.t.t. sýkinga að berklum meðtöldum fyrir, á meðan og eftir meðferð með Remicade. Þar sem brotthvarf infliximabs getur tekið allt að sex mánuði, ætti að fylgjast með sjúklingunum í þann tíma. Frekari meðferð með Remicade má ekki fara fram ef sjúklingur fær alvarlega sýkingu eða blóðsýkingu.

Gæta skal varúðar þegar meðferð með Remicade er íhuguð hjá sjúklingum með langvinna sýkingu eða sögu um endurteknar sýkingar, m.a. samhliða ónæmisbælandi meðferð. Upplýsa á sjúklinga um mögulega áhættuþætti sýkinga og þeir ættu að forðast þá eins og við á.

TNF $\alpha$  veldur bólgu og temprar ónæmissvörun frumnanna. Rannsóknargögn hafa sýnt að TNF $\alpha$  er nauðsynlegt til að halda innanfrumusýkingum í skefjum. Klínísk reynsla sýnir að varnir einstakra sjúklinga gegn sýkingum sem meðhöndlaðir eru með infliximabi skerðast.

Tekið skal fram að bæling á TNF $\alpha$  getur dulið einkenni sýkingar eins og hita.

Það hefur úrslitaþýðingu að bera snemma kennsl á klínísk einkenni um ódæmigerðar (atypical) alvarlegar sýkingar og á klínísk einkenni um dæmigerðar mjög sjaldgæfar og óvenjulegar sýkingar svo að sem minnstar tafir verði á greiningu og meðferð.

Sjúklingar sem fá TNF-hemla eru næmari fyrir alvarlegum sýkingum.

Berklar, bakteríusýkingar, m.a. blóðsýking og lungnabólga, ífarandi sveppa-, veiru- og aðrar tækifærissýkingar hafa sést hjá sjúklingum meðhöndluðum með infliximabi. Sumar þessar sýkingar hafa leitt til dauða. Algengustu tækifærissýkingarnar sem greint hefur verið frá þar sem dánartíðni er > 5% eru m.a. lungnabólga af völdum *Pneumocystis jiroveci*, hvítsveppasýking, súrheysveiki (listeriosis) og ýrummygla (aspergillosis).

Fylgjast skal náð með sjúklingum sem fá nýja sýkingu meðan á meðferð með Remicade stendur og gera þarf nákvæmt greiningarmat á þeim. Ef sjúklingur fær nýja alvarlega sýkingu eða blóðsýkingu skal hætta gjöf Remicade og hefja viðeigandi sýkla- eða sveppalyfjameðferð þar til náðst hefur stjórn á sýkingunni.

#### *Berklar*

Greint hefur verið frá virkum berklum hjá sjúklingum sem fengu Remicade. Í flestum tilvikum var þó um berkla utan lungna að ræða, sem voru annaðhvort staðbundnir eða dreifðir.

Áður en meðferð með Remicade hefst, verður að meta alla sjúklinga m.t.t. virkra og óvirkra („duldra“) berkla. Matið ætti að fela í sér nákvæma sjúkrasögu þar sem fram kemur hvort sjúklingur hefur haft berkla eða umgengist fólk með berkla og fyrri og/eða yfirstandandi ónæmisbælandi lyfjameðferð. Framkvæma ætti viðeigandi rannsókn hjá öllum sjúklingum (t.d. húðberklapróf, röntgenmynd af lungum og/eða IGRA (Interferon Gamma Release Assay)) (samkvæmt ráðleggingum á hverjum stað). Mælt er með að niðurstaða þessara prófa sé skráð á áminningarkort sjúklings. Þeir lækna sem ávísu lyfinu eru minntir á hættu á fölskum neikvæðum niðurstöðum berklahúðprófs sérstaklega hjá þeim sjúklingum sem eru alvarlega veikir eða ónæmisbældir.

Ef virkir berklar eru greindir á ekki að byrja Remicade meðferð (sjá kafla 4.3).

Ef grunur leikur á duldu (latent) berklum, skal leita álits læknis með sérþekkingu á berklameðferð. Í eftirtöldum tilvikum skal íhuga mjög vandlega ávinning/áhættu sjúklings af Remicade meðferð.

Ef óvirkir („duldir“) berklar eru greindir ætti að hefja meðferð við þeim, berklameðferð, áður en meðferð með Remicade er hafin og í samræmi við ráðleggingar á hverjum stað.

Hjá sjúklingum sem hafa marga eða mikilvæga áhættuþætti berkla og neikvætt próf fyrir duldu berklum, skal íhuga berklameðferð áður en meðferð með Remicade er hafin.

Notkun meðferðar gegn berklum skal einnig íhuga áður en meðferð með Remicade er hafin hjá sjúklingum sem hafa sögu um dulda eða virka berkla þegar ekki er hægt að staðfesta að þeir hafi fengið fullnægjandi meðferð.

Greint hefur verið frá nokkrum tilvikum virkra berkla hjá sjúklingum á meðferð með Remicade meðan á meðferð við duldu berklum stóð og eftir að henni lauk.

Ráðleggja skal öllum sjúklingum að leita ráða hjá lækni ef merki/einkenni sem minna á berkla koma í ljós (t.d. stöðugur hósti, rýrnun/þyngdartap, hitavella) meðan á Remicade meðferð stendur og eftir að henni lýkur.

#### *Ífarandi sveppasýkingar*

Hjá sjúklingum sem fá Remicade skal íhuga að um ífarandi sveppasýkingar gæti verið að ræða, svo sem ýrummygla (aspergillosis), hvítsveppasýkingu, lungnabólgu af völdum *Pneumocystis jiroveci*, váfumyglu (histoplasmosis), þekjumyglu (coccidioidomycosis) eða sprotamyglu (blastomycosis), ef þeir verða alvarlega veikir og leita skal álits hjá lækni með sérfræðilekkingu á greiningu og meðferð ífarandi sveppasýkinga strax á fyrstu stigum rannsókna á þessum sjúklingum. Ífarandi sveppasýkingar geta komið fram sem dreifður frekar en staðbundinn sjúkdómur og mótefnavaka- og mótefnapróf geta reynst neikvæð hjá sumum sjúklingum með virka sýkingu. Íhuga skal viðeigandi sveppalyfjameðferð



til reynslu meðan á greiningu stendur og taka skal tillit bæði til hættu á alvarlegri sveppasýkingu og áhættu sveppalyfjameðferðar.

Hjá sjúklingum sem hafa búið á eða ferðast til svæða þar sem ífarandi sveppasýkingar svo sem váfumygla (histoplasmosis), þekjumygla (coccidioidomycosis) eða sprotamygla (blastomycosis) eru landlægar, ætti að íhuga vandlega ávinning og áhættu meðferðar með Remicade áður en meðferð með Remicade er hafin.

#### Fistilmyndandi Crohns sjúkdómur

Sjúklingar með fistilmyndandi Crohns sjúkdóm með bráða graftarfistla ættu ekki að byrja á Remicade meðferð fyrr en uppspretta hugsanlegrar sýkingar, einkum ígerðar, hefur verið útilokuð (sjá kafla 4.3).

#### Endurvirkjun lifrabólgu B (HBV)

Endurvirkjun lifrabólgu B hefur komið fyrir hjá sjúklingum sem eru langvinnir berar veirunnar og nota TNF-hemla, þ.m.t. infliximab. Sum tilvik hafa verið banvæn.

Sjúklinga á að prófa fyrir lifrabólgu B sýkingu áður en meðferð með Remicade er hafin. Mælt er með að sjúklingar sem greinast með lifrabólgu B sýkingu leiti ráða hjá lækni með sérfræðipækkingu í meðferð á lifrabólgu B. Fylgjast skal náið með HBV berum sem þurfa meðferð með Remicade, hvað varðar einkenni virkrar HBV sýkingar, allan meðferðartímann og í nokkra mánuði eftir að meðferð lýkur. Ekki liggja fyrir nægilega miklar upplýsingar um meðferð sjúklinga sem eru HBV berar, með veirulyfjum samhliða meðferð með TNF-hemlum, til að hindra endurvirkjun HBV. Eigi endurvirkjun HBV sér stað skal hætta meðferð með Remicade og hefja viðeigandi veirulyfjameðferð og stuðningsmeðferð eftir því sem við á.

#### Lifrar- og gallsjúkdómar

Tilvik gulu og lifrabólgu án sýkingar, sum með einkennum sjálfsnæmis lifrabólgu hafa komið fram eftir að Remicade var markaðssett. Einangruð tilvik lifrabilunar sem leiddu til lifrarígræðslu eða dauða hafa komið fram. Sjúklinga með einkenni eða merki um truflanir á lifrarstarfsemi skal meta með tilliti til lifrarskaða. Ef gula og/eða ALT hækkun  $\geq 5$  sinnum efri eðlileg mörk kemur fram, skal hætta notkun Remicade og gera ítarlega rannsókn á frávíkinu.

#### Samhliða gjöf TNF-alfa-tálma og anakinra

Alvarlegar sýkingar og daufkýrningafæð sáust í klínískum rannsóknum við samtímis notkun anakinra og annars TNF $\alpha$ -hemla, etanercepts, án aukningar á klínískum ávinningi samanborið við etanercept eitt sér. Vegna eðlis aukaverkana sem sáust við samsetningu etanercepts og anakinra meðferða, geta svipuð eituráhrif einnig komið fram við samsetningu anakinra og annarra TNF $\alpha$ -hemla. Því er ekki mælt með samsetningu Remicade og anakinra.

#### Samhliða gjöf TNF-alfa-tálma og abatacepts

Í klínískum rannsóknum hefur samhliða gjöf TNF-hemla og abatacepts verið tengd aukinni hættu á sýkingum, m.a. alvarlegum sýkingum, samanborið við TNF-hemla eina og sér, án klíníks ávinnings. Ekki er ráðlagt að gefa Remicade og abatacept saman.

#### Notkun samhliða öðrum lífefnalyfjum

Engar fullnægjandi upplýsingar liggja fyrir um notkun infliximabs samhliða öðrum lífefnalyfjum sem notuð eru til meðferðar við sömu sjúkdómum og infliximab. Samhliða notkun infliximabs með þessum lífefnalyfjum er ekki ráðlögð þar sem hugsanlega er aukin hættu á sýkingum og öðrum mögulegum lyfjafræðilegum milliverkunum.

#### Skipt á milli líffræðilegra sjúkdómstemprandi gigtarlyfja

Gæta skal varúðar og halda áfram að fylgjast með sjúklingunum þegar skipt er frá einu lífefnalyfi til annars, þar sem skörun á lífvirkni getur aukið ennfrekar hættu á aukaverkunum, þ.m.t. sýkingum.

#### Bólusetningar

Áður en meðferð með Remicade er hafin er ráðlagt að sjúklingar séu bólusettir í samræmi við núgildandi leiðbeiningar um bólusetningar, þegar það er hægt. Sjúklingar á meðferð með infliximab

mega fá bólusetningar samhliða, nema þegar um lifandi bóluefni er að ræða (sjá kafla 4.5 og kafla 4.6).

Í undirhópi 90 fullorðinna sjúklinga með iktsýki úr ASPIRE rannsókninni var svipað hlutfall sjúklinga í hverjum meðferðarhóp (metotrexat ásamt: lyfleysu [n = 17], 3 mg/kg [n = 27] eða 6 mg/kg Remicade [n = 46]) sem fékk samtals tvöfalda virka aukningu í titrum eftir fjölgilt pneumokokkabóluefni, sem gefur til kynna að Remicade hafi ekki áhrif á T-frumu-óháð vassabundið ónæmissvar. Hinsvegar benda rannsóknir í birtum vísindagreinum til þess að við ýmsar ábendingar (t.d. iktsýki, sóra, Crohns sjúkdóm) geti bólusetningar með bóluefni sem ekki er lifandi meðan á and-TNF meðferð stendur framkallað lægra ónæmissvar en hjá sjúklingum sem ekki fá and-TNF meðferð.

#### Lifandi bóluefni/sýkingavalda ætlaðir til meðferðar (therapeutic infectious agents)

Takmarkaðar upplýsingar liggja fyrir um svörun við bólusetningu með lifandi bóluefnum eða smit vegna lifandi bóluefna hjá sjúklingum sem fá and-TNF meðferð. Notkun lifandi bóluefna getur leitt til klínískra sýkinga, þ.m.t. dreifðra sýkinga. Gjöf lifandi bóluefna samhliða Remicade er ekki ráðlegt.

Greint hefur verið frá banvænum tilvikum vegna dreifðrar Bacillus Calmette-Guérin (BCG) sýkingar í kjölfar BCG bólusetningar eftir fæðingu hjá ungbörnum sem úttsett eru fyrir infliximabi í móðurkviði. Ráðlagt er að bíða í a.m.k. sex mánuði eftir fæðingu uns lifandi bóluefni er gefið ungbörnum sem hafa verið útsett fyrir infliximabi í móðurkviði (sjá kafla 4.6).

Önnur notkun sýkingavaldra sem ætlaðir eru til meðferðar svo sem veiktra baktería (t.d. BCG ídreypingarvökva fyrir þvagblöðru til meðferðar við krabbameini) getur leitt til klínískra sýkinga, þ.m.t. dreifðra sýkinga. Ráðlegt er að gefa ekki sýkingavaldra ætlaða til meðferðar samhliða Remicade.

#### Sjálfsnæmisferli

Hlutfallslegur skortur á TNF $\alpha$  sem verður vegna and-TNF $\alpha$  meðferðarinnar, getur sett af stað sjálfsnæmisferli. Ef sjúklingur fær einkenni sem minnir á heilkenni rauðra úlfa eftir meðferð með Remicade og er jákvæður fyrir mótetnum gegn tví-strengja DNA, verður að stöðva frekari meðferð með Remicade (sjá kafla 4.8).

#### Taugasjúkdómar

Notkun TNF-hemla, m.a. infliximab, hefur verið tengd tilvikum nýtilkominna eða versnandi klínískra einkenna og/eða niðurstöðum úr myndgreiningu um afmýlandi kvilla í miðtaugakerfi, þar með talið heila- og mænusigg og útlægan afmýlandi sjúkdóm, þar með talið Guillain-Barré heilkenni. Hjá sjúklingum sem eru með afmýlandi kvilla fyrir eða nýtilkominn, skal íhuga vandlega ávinning og áhættu af and-TNF meðferð áður en meðferðin hefst. Hugsanlega þarf að hætta meðferð með Remicade ef þessar raskanir koma fram.

#### Illkynja sjúkdómar og eitilfrumumein

Í samanburðarluta klínískra rannsókna á TNF-hemlum, hafa fleiri tilfelli illkynja breytinga fundist þar með talið eitilæxli meðal sjúklinga sem fá TNF-hemla en hjá sjúklingum í samanburðarhópi. Meðan á klínískum rannsóknum á öllum samþykktum ábendingum stóð var tíðni eitilæxla hjá sjúklingum sem fengu Remicade meðferð hærrí en vænta má hjá almennu þýði, en tilvik eitilæxla voru mjög sjaldgæf. Eftir markaðssetningu var greint frá hvítblæði hjá sjúklingum sem fengu TNF-hemla. Aukin grunn áhætta er á eitilæxlum og hvítblæði hjá sjúklingum með iktsýki með langvarandi, mjög virkan bólgusjúkdóm sem gerir áhættumat flóknara.

Í klínískri rannsókn til að meta notkun Remicade hjá sjúklingum með miðlungs mikla eða alvarlega langvinna lungnateppu (COPD), var tilkynnt um fleiri illkynja sjúkdóma meðal sjúklinga sem fengu Remicade meðferð samanborið við viðmiðunarsjúklinga. Allir sjúklingarnir voru með sögu um miklar reykingar. Gæta skal varúðar þegar íhuga á meðferð hjá sjúklingum í aukinni hættu á illkynja sjúkdómi af völdum mikilla reykinga.

Miðað við núverandi þekkingu er ekki hægt að útiloka hættu á myndun eitilæxla eða annarra illkynja sjúkdóma hjá sjúklingum sem eru meðhöndlaðir með TNF-hemli (sjá kafla 4.8). Gæta skal varúðar

Þegar gefa á sjúklingum sem hafa sögu um illkynja sjúkdóma TNF-blokkandi meðferð eða þegar íhuga á áframhaldandi meðferð hjá sjúklingum með illkynja sjúkdóma.

Einnig skal gæta varúðar hjá sjúklingum með sóra og sjúkrasögu um yfirgripsmikla ónæmisbælandi meðferð eða langvinna PUVA meðferð.

Greint hefur verið frá illkynja sjúkdómum, þar á meðal banvænum hjá börnum, unglingum og ungu fólki (allt að 22 ára) sem fengu TNF-hemla (upphafsmeðferð  $\leq 18$  ára) þar með talin meðferð með Remicade eftir markaðssetningu. Um það bil helmingur tilvikanna voru eitilæxli. Hin tilvikin voru ýmsir illkynja sjúkdómar m.a. sjaldgæfir illkynja sjúkdómar sem vanalega tengjast ónæmisbælingu. Ekki er hægt að útiloka áhættu fyrir myndun illkynja sjúkdóma hjá sjúklingum sem fá TNF-hemla.

Eftir markaðssetningu hefur verið greint frá T-frumu eitilæxli í lifur og milta (hepatosplenic T-cell lymphoma (HSTCL)) hjá sjúklingum sem hafa verið meðhöndlaðir með TNF-hemlum, þar á meðal infliximab. Þessi sjaldgæfa tegund T-frumu eitilæxlis hefur mjög hraðan sjúkdómsgang og er yfirleitt banvænn. Nánast allir sjúklingar höfðu verið á meðferð með AZA eða 6-MP samhliða eða rétt áður en meðferð með TNF-hemli hófst. Mikill meirihluti Remicade tilfella átti sér stað hjá sjúklingum með Crohns sjúkdóm eða sáraristilbólgu og flestir þeirra voru unglingsstrákar eða ungir karlmenn. Íhuga ætti vandlega mögulega áhættu tengda samsetningu AZA eða 6-MP og Remicade. Ekki er hægt að útiloka hættu á myndun T-frumu eitilæxlis í lifur og milta hjá sjúklingum sem fá meðferð með Remicade (sjá kafla 4.8).

Greint hefur verið frá sortuæxli og bjálkkrabbameini (Merkel cell carcinoma) hjá sjúklingum sem hafa fengið meðferð með TNF-hemlum, þ.m.t. Remicade (sjá kafla 4.8). Ráðlagt er að framkvæma húðskoðun reglulega, einkum hjá sjúklingum sem eru með áhættuþætti fyrir húðkrabbameini.

Í afturskyggnri hóprannsókn á þýði þar sem gögn frá sænskum sjúkrakráum voru notuð kom fram aukin tíðni leghálskrabbameins hjá konum með iktsýki sem fengu infliximab borið saman við þýði sem ekki höfðu fengið lífefnalyf eða almenning, þ.m.t. þær sem voru yfir 60 ára. Reglubundin skimun ætti að vera haldið áfram hjá konum sem fá Remicade, þ.m.t. þeim sem eru yfir 60 ára.

Allir sjúklingar með sáraristilbólgu sem eru í aukinni hættu á misvexti (dysplasia) eða ristilkrabbameini (t.d. sjúklingar með langvinna sáraristilbólgu eða frumkomna, herslismyndandi gallrásabólgu (sclerosing cholangitis)) eða með fyrri sögu um misvöxt eða ristilkrabbamein eiga að gangast undir kembirannsókn á misvexti með reglulegu millibili fyrir meðferð og allan tímann meðan sjúkdómurinn varir. Þetta mat á að taka til ristilspeglunar og vefsýnatöku í samræmi við gildandi leiðbeiningar. Núverandi upplýsingar benda ekki til að infliximab meðferð hafi áhrif á hættu á að fram komi misvöxtur eða ristilkrabbamein.

Þar sem ekki hefur verið gengið úr skugga um hugsanlega aukna hættu á krabbameinsmyndun hjá sjúklingum með nýgreindan misvöxt sem fá Remicade, ætti læknirinn að íhuga gaumgæfilega áhættu og ávinning áframhaldandi meðferðar fyrir hvern sjúkling fyrir sig.

#### Hjartabilun

Nota verður Remicade með varúð hjá sjúklingum með væga hjartabilun (NYHA flokkur I/II). Meðan á meðferð stendur skal fylgjast náið með ástandi sjúklinga og hætta skal meðferð með Remicade ef í ljós koma hjá sjúklingum ný einkenni hjartabilunar eða ef einkenni hjartabilunar versna (sjá kafla 4.3 og 4.8)

#### Áhrif á blóð

Greint hefur verið frá blóðfrumufæð, hvítfrumufæð, daufkyrningafæð og blóðflagnaefæð hjá sjúklingum sem fengu TNF-hemla, þ.m.t. Remicade. Benda skal sjúklingum á að leita tafarlaust læknis við einkenni blóðsjúkdóma (t.d. viðvarandi hiti, mar, blæðing, fölvi). Ef mjög óeðlileg blóðgildi hafa verið staðfest þarf hugsanlega að hætta meðferð með Remicade.

## Annað

Takmörkuð reynsla er á öryggi Remicade meðferðar hjá sjúklingum sem hafa gengist undir skurðaðgerðir, m.a. liðskipti. Taka verður tillit til hins langa helmingunartíma infliximabs ef skurðaðgerð er fyrirhuguð. Fylgjast verður náið með sjúklingi sem þarf á skurðaðgerð að halda, með tilliti til sýkinga og grípa skal til viðeigandi aðgerða.

Ef sjúklingur svarar ekki meðferð við Crohns sjúkdómi gæti það bent til fastra trefjaþrenginga (fixed fibrotic stricture) sem geta þarfnast skurðaðgerðar. Engar vísbendingar benda til að infliximab valdi versnun á né valdi trefjaþrengingum.

## Sérstakir sjúklingahópar

### *Aldraðir*

Tíðni alvarlegra sýkinga hjá sjúklingum sem fengu Remicade var hærri hjá þeim sem voru 65 ára og eldri en hjá þeim sem voru yngri en 65 ára. Sumar þeirra leiddu til dauða. Hafa skal sérstaklega í huga hættuna á sýkingu við meðferð hjá öldruðum (sjá kafla 4.8)

## **Börn**

### Sýkingar

Í klínískum rannsóknum hefur verið greint frá herra hlutfalli sýkinga hjá börnum samanborið við hjá fullorðnum sjúklingum (sjá kafla 4.8).

## Bólusetningar

Ef þess er kostur er ráðlagt að börn hafi fengið allar þær bólusetningar sem eru í samræmi við gildandi viðmiðunarreglur áður en meðferð með Remicade hefst. Börn á meðferð með infliximab mega fá bólusetningar samhliða, að frátöldum lifandi bóluefnum (sjá kafla 4.5 og 4.6).

## Illkynja sjúkdómar og eitilfrumumein

Greint hefur verið frá illkynja sjúkdómum, sumum banvænum, hjá börnum, unglíngum og ungu fólki (allt að 22 ára) sem fengu TNF-hemla (upphafsmeðferð ≤ 18 ára) þar með talin meðferð með Remicade, eftir markaðssetningu. Um það bil helmingur tilvikanna voru eitilæxli. Hin tilvikin voru ýmsir illkynja sjúkdómar m.a. mjög sjaldgæfir illkynja sjúkdómar sem vanalega tengjast ónæmisbælingu. Ekki er hægt að útiloka hættu á myndun illkynja sjúkdóma hjá börnum og unglíngum sem fá TNF-hemla.

Eftir markaðssetningu hefur verið greint frá T-frumu eitilæxli í lifur og milta (hepatosplenic T-cell lymphoma (HSTCL)) hjá sjúklingum sem hafa verið meðhöndlaðir með TNF-hemlum, þar á meðal infliximabi. Þessi sjaldgæfa tegund T-frumu eitilæxlis hefur mjög hraðan sjúkdómsgang og er yfirleitt banvæn. Nánast allir sjúklingar höfðu verið á meðferð með AZA eða 6-MP samhliða eða rétt áður en meðferð með TNF-hemli hófst. Mikill meirihluti Remicade tilfella átti sér stað hjá sjúklingum með Crohns sjúkdóm eða sáraristilbólgu og flestir þeirra voru unglíngsstrákar eða ungir karlmenn. Íhuga ætti því vandlega mögulega áhættu tengda samsetningu AZA eða 6-MP og Remicade. Ekki er hægt að útiloka hættu á myndun T-frumu eitilæxlis í lifur og milta hjá sjúklingum sem fá meðferð með Remicade (sjá kafla 4.8).

## Natríuminnihald

Remicade inniheldur minna en 1 mmól (23 mg) af natríum í hverjum skammti, þ.e.a.s. er sem næst natríumlaust. Remicade er hinsvegar þynnt með natríumklóríð 9 mg/ml (0,9%) innrennslislausn. Hafa skal þetta í huga hjá sjúklingum á natríumskertu mataræði (sjá kafla 6.6).

## **4.5 Milliverkanir við önnur lyf og aðrar milliverkanir**

Ekki hafa verið gerðar neinar rannsóknir á milliverkunum.

Rannsóknir hjá sjúklingum með iktsýki, sóraliðagigt og sjúklingum með Crohns sjúkdóm gefa til kynna að samtímis notkun metotrexats og annarra ónæmismótandi lyfja dragi úr myndun mótéfna gegn infliximabi og auki styrk infliximabs í plasma. En niðurstöðurnar eru óljósar vegna takmarkana á aðferðinni við að greina infliximab og mótéfni þess í sermi.

Barksterar virðast ekki hafa klínískt marktæk áhrif á lyfjahvörf infliximabs.

Samsett meðferð með Remicade og öðrum lífefnalyfjum sem notuð eru til meðferðar við sömu sjúkdómum og Remicade, þ.m.t. anakinra og abatacepts, er ekki ráðlögð (sjá kafla 4.4).

Mælt er gegn því að lifandi bóluefni séu gefin samtímis Remicade. Það er einnig mælt gegn því að gefa ungbörnum sem hafa verið útsett fyrir infliximabi í móðurkviði lifandi bóluefni í a.m.k. 6 mánuði eftir fæðingu (sjá kafla 4.4).

Ekki skal gefa sýkingavalda sem ætlaðir eru til meðferðar samhliða Remicade (sjá kafla 4.4).

#### **4.6 Frjósemi, meðganga og brjóstgjöf**

##### Konur á barneignaraldri

Konur á barneignaraldri eiga að hafa í huga notkun öruggrar getnaðarvarnar til að koma í veg fyrir þungun og halda notkuninni áfram að minnsta kosti í 6 mánuði eftir að Remicade meðferð lýkur.

##### Meðganga

Þær allnokkru upplýsingar, sem var safnað með framsýnum hætti frá þungunum þar sem infliximab hafði verið notað og leiddu til lifandi fæddra barna með þekktri útkomu, að meðtöldum u.þ.b. 1.100 þungunum með útsetningu fyrstu þrjá mánuðina, benda ekki til aukinnar tíðni vanskapana hjá nýburum.

Byggt á áhorfsrannsókn frá Norður Evrópu kom aukin hættu (heildaráhætta, 95% CI; p-gildi) á keisaraskurði (1,50; 1,14-1,96; p = 0,0032), fyrirburafæðingu (1,48; 1,05-2,09; p = 0,024), léttburafæðing (SGA (small for gestational age)) (2,79; 1,54-5,04; p = 0,0007) og lítilli fæðingarþyngd (2,03; 1,41-2,94; p = 0,0002) í ljós hjá konum sem fengu infliximab á meðgöngu (með eða án ónæmistemprandi lyfja/barkstera, 270 þunganir) miðað við konur sem fengu eingöngu ónæmistemprandi lyf og/eða barkstera (6.460 þunganir). Hvort þessar niðurstöður séu hugsanlega vegna útsetningar fyrir infliximabi og/eða alvarleika undirliggjandi sjúkdóms er enn ekki ljóst.

Vegna blokkunar lyfsins á TNF $\alpha$  gæti infliximab sem er gefið á meðgöngu haft áhrif á eðlilega ónæmissvörun nýburans. Í rannsókn á eiturhrifum á þroska hjá músum, þar sem notað var hliðstætt mótefni sem hemur sérhæft virkni TNF $\alpha$  í músum, komu ekki fram neinar vísbendingar um eiturverkanir á móður, fóstur eða vansköpun fósturs (sjá kafla 5.3).

Klínísk reynsla sem er fyrir hendi er takmörkuð. Infliximab á aðeins að nota á meðgöngu ef brýn nauðsyn krefur.

Infliximab fer yfir fylgju og hefur greinst í sermi hjá ungbörnum í allt að 6 mánuði eftir fæðingu. Eftir útsetningu fyrir infliximabi í móðurkviði geta ungbörn verið í aukinni hættu á að fá sýkingu þ.m.t. alvarlega dreifða sýkingu sem getur orðið banvæn. Ekki er ráðlagt að gefa börnum sem hafa verið útsett fyrir infliximabi í móðurkviði lifandi bóluefni (t.d. BCG bóluefni) fyrr en a.m.k. 6 mánuðum eftir fæðingu (sjá kafla 4.4 og 4.5). Einnig hefur verið greint frá tilvikum kyrningaþurrðar (sjá kafla 4.8).

##### Brjóstgjöf

Ekki er vitað hvort infliximab skilst út í brjóstamjólki eða frásogast almennt eftir að barninu hefur verið gefið brjóst. Þar sem mannaimmúnóglóbúlín skiljast út í brjóstamjólki, mega konur ekki að hafa barn á brjósti í að minnsta kosti 6 mánuði eftir að meðferð með Remicade lýkur.

##### Frjósemi

Ónógar forklínískar upplýsingar eru fyrir hendi til þess að hægt sé að draga ályktanir um áhrif infliximabs á frjósemi og æxlun (sjá kafla 5.3).

## 4.7 Áhrif á hæfni til aksturs og notkunar véla

Remicade getur haft lítilsháttar áhrif á hæfni til aksturs og notkunar véla. Sundl getur komið fram eftir gjöf Remicade (sjá kafla 4.8).

## 4.8 Aukaverkanir

### Samantekt á öryggi

Algengasta aukaverkunin sem greint var frá í klínískum rannsóknum var sýking í efri öndunarvegi sem kom fram hjá 25,3% sjúklinga sem meðhöndlaðir voru með infliximabi samanborið við 16,5% hjá samanburðarhópi. Alvarlegustu aukaverkanirnar sem tengdust notkun TNF-hemla sem greint var frá hjá Remicade voru m.a. endurvirkjun HBV, hjartabilun, alvarlegar sýkingar (m.a. sýklasótt, tækifærissýkingar og berklar), sermissótt (síðkomin ofnæmisviðbrögð), áhrif á blóð, rauðir úlfar/heilkenni sem líkist rauðum úlfum, afmýlandi sjúkdómar, lifrar- og gallsjúkdómar, eitilæxli, T-frumu eitilæxli í lifur og milta, hvítblæði, bjálkkrabbamein, sortuæxli, illkynja sjúkdómar hjá börnum, sarklíki/viðbrögð sem líkjast sarklíki, ígerð í görnum eða ígerð við endaparm (Crohns sjúkdómur) og alvarleg innrennslisviðbrögð (sjá kafla 4.4).

### Tafla yfir aukaverkanir

Í töflu 1 eru þær aukaverkanir taldar upp sem eru byggjast á klínískum rannsóknum ásamt aukaverkunum sem greint var frá eftir markaðssetningu, þar sem sumar reyndust banvænar. Aukaverkunum er raðað upp eftir líffærakerfum og tíðni: mjög algengar ( $\geq 1/10$ ); algengar ( $\geq 1/100$ ,  $< 1/10$ ); sjaldgæfar ( $\geq 1/1.000$ ,  $< 1/100$ ); mjög sjaldgæfar ( $\geq 1/10.000$ ,  $< 1/1.000$ ); koma örsjaldan fyrir ( $< 1/10.000$ ), tíðni ekki þekkt (ekki hægt að áætla tíðni út frá fyrirbyggjandi gögnum). Innan tíðniflokka eru alvarlegustu aukaverkanirnar taldar upp fyrst.

**Tafla 1**  
**Aukaverkanir í klínískum rannsóknum og frá reynslu eftir markaðssetningu**

Sýkingar af völdum sýkla og sníkjudýra	Mjög algengar: Veirusýkingar (t.d. influensa, herpesveirusýkingar)
	Algengar: Bakteríusýkingar (t.d. sýklasótt, húðbeðsbólga, ígerð)
	Sjaldgæfar: Berklar, sveppasýkingar (t.d. hvítsveppasýking, sveppasýking í nöglum)
	Mjög sjaldgæfar: Heilahimnubólga, tækifærissýkingar (t.d. ífarandi sveppasýkingar [lungnabólga af völdum <i>Pneumocystis jiroveci</i> , váfumygla, ýrumygla, þekjumygla, sætumygla, sprotamygla], bakteríusýkingar [ódæmigerðar mykóbakteríusýkingar, súrheysveiki (listeriosis), salmónellusýking] og veirusýkingar [cytomegaloveirusýkingar]), sníklasýkingar, endurvirkjun lifrabólgu B
	Ekki þekkt Gegnumbrotssýking af völdum bóluefna (eftir útsetningu fyrir infliximabi í móðurkviði)*.
Æxli góðkynja, illkynja og ótilgreind (einnig blöðrur og separ)	Mjög sjaldgæfar: Eitilæxli, eitilæxli sem ekki er af Hodgkins gerð, Hodgkins sjúkdómur, hvítblæði, sortuæxli, leghálskrabbamein.
	Tíðni ekki þekkt: T-frumu eitilæxli í lifur og milta (hepatosplenic T-cell lymphoma) (einkum hjá unglíngum og yngri fullorðnum körlum með Crohns sjúkdóm eða sáraristilbólgu), bjálkkrabbamein (Merkel cell carcinoma), Kaposi-sarkmei
Blóð og eitlar	Algengar: Daufkyrningafæð, hvítfrumnafeð, blóðleysi, eitlastækkarnir.
	Sjaldgæfar: Blóðflagnafeð, eitilfrumnafeð, eitilfrumnafeðgjöngun í blóði

Mjög sjaldgæfar:	Kyrningapurð (þ.m.t. ungbörn sem eru útsett fyrir infliximabi í móðurkviði), blóðflagnafæðarpurpuri með segamyndun, blóðfrumnafæð, blóðlýsublóðleysi, blóðflagnafæðarpurpuri af óþekktum orsökum
Ónæmiskerfi	<p>Algengar: Ofnæmiseinkenni í öndunarfarum</p> <p>Sjaldgæfar: Bráðaofnæmisviðbrögð, heilkenni sem líkist rauðum úlfum, sermissótt eða sermissóttarlík viðbrögð</p> <p>Mjög sjaldgæfar: Bráðaofnæmislost, æðabólga, viðbrögð sem líkjast sarklíki</p>
Efnaskipti og næring	Sjaldgæfar: Blóðfituröskun
Geðræn vandamál	<p>Algengar: Þunglyndi, svefnleysi</p> <p>Sjaldgæfar: Minnisleysi, æsingur, ringlun, svefnhöfgi, taugaveiklun</p> <p>Mjög sjaldgæfar: Sinnuleysi (apathy)</p>
Taugakerfi	<p>Mjög algengar: Höfuðverkur</p> <p>Algengar: Svimi, sundl, minnkað snertiskyn, náladofi</p> <p>Sjaldgæfar: Flog, taugakvilli</p> <p>Mjög sjaldgæfar: Þverrofsmænubólga (transverse myelitis), afmýlandi sjúkdómar í miðtaugakerfi (sjúkdómur sem líkist MS-sjúkdómi og sjóntaugarbólga), útlægir afmýlandi sjúkdómar (t.d. Guillain-Barré heilkenni, langvinnur afmýlandi fjöltauga bólgusjúkdómur og fjölhreiðra hreyfitaugakvilli)</p> <p>Tíðni ekki þekkt: Heilablóðfall með nán tímaháðtengsl við innrennsli</p>
Augu	<p>Algengar: Tárubólga</p> <p>Sjaldgæfar: Glærubólga, bjúgur umhverfis augu, vogrís</p> <p>Mjög sjaldgæfar: Innri augnknattarbólga</p> <p>Tíðni ekki þekkt: Tímabundið sjóntap sem kemur fram meðan á innrennslisgjöf stendur eða innan 2 klukkustunda eftir innrennslisgjöf</p>
Hjarta	<p>Algengar: Hraðtaktur, hjartsláttarónot</p> <p>Sjaldgæfar: Hjartabilun (nýtilkomin eða versnandi), hjartsláttaróregla, yfirlið, hægtaktur</p> <p>Mjög sjaldgæfar: Blámi, vökvæsöfnun í gollurshúsi</p> <p>Tíðni ekki þekkt: Blóðpurð í hjarta/hjartadrep</p>
Æðar	<p>Algengar: Lágþrýstingur, háþrýstingur, flekkblæðingar, hitakóf, andlitsroði</p> <p>Sjaldgæfar: Blóðpurð í útlimum, segabláæðabólga, margúll</p> <p>Mjög sjaldgæfar: Blóðrásarbilun (circulatory failure), depilblæðingar, æðakrampi</p>
Öndunarfæri, brjósthol og miðmæti	<p>Mjög algengar: Sýking í efri öndunarvegi, skútabólga</p> <p>Algengar: Sýking í neðri öndunarvegi (t.d. berkjubólga, lungnabólga), mæði, blóðnasir</p> <p>Sjaldgæfar: Lungnabjúgur, berkjukrampi, brjósthimnubólga, vökvæsöfnun í fleiðru</p> <p>Mjög sjaldgæfar: Millivefslungnabólga, (þ.m.t. mjög ágengur sjúkdómur, bandvefsmýndun í lungum og lungnabólga)</p>
Meltingarfæri	<p>Mjög algengar: Kviðverkir, ógleði</p> <p>Algengar: Maga- og þarmablæðingar, niðurgangur, meltingartruflanir, bakflæði, hægðatregða</p> <p>Sjaldgæfar: Gat í þörmum, þarmaprengingar, sarpbólga, brisbólga varabólga (cheilitis)</p>

Lifur og gall	Algengar: Óeðlileg lifrarstarfsemi, hækkun lifrartransamínasa Sjaldgæfar: Lifrabólga, lifrarfrumuskemmdir, gallblöðrubólga Mjög sjaldgæfar: Sjálfsnæmislifrabólga, gula Tíðni ekki þekkt: Lifrabilun
Húð og undirhúð	Algengar: Nýtilkomin eða versnandi tilvik sóra m.a. sóri með graftarbólum (aðallega í lófum og á iljum), ofsakláði, útbrot, kláði, ofsviti, þurr húð, húðbólga vegna sveppasýkingar, exem, hárlas Sjaldgæfar: Húðblöðrur, flasa, rósroði, totuæxli í húð (skin papilloma), ofvöxtur í hornlagi húðþekju, mislitun á húð/dökkun húðar Mjög sjaldgæfar: Drep í húðþekju (toxic epidermal necrolysis), Stevens-Johnson heilkenni, regnbogaróðasótt (erythema multiforme), kýlasótt, línuleg IgA blöðruhúðbólga, bráð útbreidd graftarúthot (acute generalised exanthematous pustulosis (AGEP)), húðskæningsviðbrögð. Tíðni ekki þekkt: Versnandi einkenni húð- og vöðvabólgu (dermatomyositis)
Stoðkerfi og bandvefur	Algengar: Liðverkir, vöðvaverkir, bakverkir
Nýru og þvaggfæri	Algengar: Þvaggfærasýking Sjaldgæfar: Nýrna- og skjóðubólga
Æxlunarfæri og brjóst	Sjaldgæfar: Leggangabólga
Almennar aukaverkanir og aukaverkanir á íkomustað	Mjög algengar: Innrennslistengd viðbrögð, verkur Algengar: Brjóstverkur, þreyta, hiti, viðbrögð á stungustað, kuldahrollur, bjúgur Sjaldgæfar: Sár gróa seint Mjög sjaldgæfar: Hnúðaskemmd
Rannsóknaniðurstöður	Sjaldgæfar: Sjálfsmótefni til staðar Mjög sjaldgæfar: Afbrigðilegir komplementþættir

\* Þ.m.t. nautagripaberklar (dreifð BCG sýking), sjá kafla 4.4.

## Lýsing á völdum aukaverkunum

### Innrennslistengd viðbrögð

Innrennslistengd viðbrögð voru skilgreind í klínískum rannsóknum sem hvers konar aukaverkun sem kom fram meðan á innrennslinu stendur eða innan 1 klukkustundar eftir innrennsli. Í III. stigs klínískri rannsókn komu innrennslistengd viðbrögð fram hjá 18% sjúklinga sem meðhöndlaðir voru með infliximabi meðan á innrennsli stóð, miðað við 5% sjúklinga sem fengu lyfleysu. Í heildina komu innrennslistengd viðbrögð fram hjá fleiri sjúklingum sem fengu infliximab einlyfjameðferð en sjúklingum sem fengu infliximab ásamt ónæmismótandi lyfi. Um 3% sjúklinga hættu meðferðinni vegna innrennslistengdra viðbragða og allir sjúklingar náðu sér með eða án lyfjameðferðar. Af þeim sjúklingum sem fengu infliximab og fengu innrennslistengd viðbrögð meðan á innleiðslufasa stóð, til og með 6. viku, fengu 27% innrennslistengd viðbrögð meðan á viðhaldsfasa stóð, frá 7. viku til og með 54. viku. Af þeim sjúklingum sem fengu ekki innrennslistengd viðbrögð meðan á innleiðslufasa stóð, fengu 9% innrennslistengd viðbrögð meðan á viðhaldsfasa stóð.

Í klínískri rannsókn hjá sjúklingum með iktsýki (ASPIRE), áttu 3 fyrstu innrennslistengdjarfirnar að vera gefnar á 2 klst. Styttu mátti síðari innrennsli í minnst 40 mínútur hjá sjúklingum sem fengu ekki alvarleg innrennslistengd viðbrögð. Í þessari rannsókn fengu 66% sjúklinganna (686 af 1.040) að minnsta kosti einu sinni innrennsli á skemmri tíma, sem stóð yfir í 90 mínútur eða skemur og 44% sjúklinganna (454 af 1.040) fengu að minnsta kosti einu sinni innrennsli á 60 mínútum eða skemmri



tíma. Af þeim sjúklingum sem voru í infliximab meðferðarhópnum og fengu að minnsta kosti einu sinni innrennsli á skemmri tíma, fengu 15% sjúklinganna viðbrögð sem tengdust innrennslinu og 0,4% sjúklinganna fengu alvarleg viðbrögð sem tengdust innrennslinu.

Í klínískri rannsókn hjá sjúklingum með Crohns sjúkdóm (SONIC) komu fram tilfelli af innrennslistengdum viðbrögðum hjá 16,6% (27/163) sjúklinga sem fengu infliximab einlyfjameðferð, hjá 5% (9/179) sjúklinga sem fengu infliximab ásamt AZA og hjá 5,6% (9/161) sjúklinga sem fengu AZA einlyfjameðferð. Ein alvarleg innrennslistviðbrögð (< 1%) komu fram hjá sjúklingi á infliximab einlyfjameðferð.

Eftir markaðssetningu lyfsins hafa komið fram tilfelli af bráðaofnæmislíkum viðbrögðum, þar með töldum barkakýlis-/kokbjúg og alvarlegum berkjukrampa og flogakasti sem tengist gjöf Remicade (sjá kafla 4.4).

Greint hefur verið frá tímabundnum sjónmissi sem kom fram meðan á innrennsli stóð eða innan 2 klukkustunda eftir innrennsli Remicade. Greint hefur verið frá tilvikum (sumum banvænum) blóðþurrðar í hjarta/hjartadreps og hjartsláttaröreglu, sumum á svipuðum tíma og innrennsli infliximabs; einnig hefur verið greint frá heilablóðfalli með nánin tímaháð tengsl við innrennsli infliximabs.

#### Innrennslistengd viðbrögð eftir endurtekna gjöf Remicade

Klínísk rannsókn hjá sjúklingum með meðalalvarlegan eða alvarlegan sóra var gerð til að meta verkun og öryggi langtíma viðhaldsmeðferðar miðað við endurmeðferð með innleiðsluskömmtum Remicade (að hámarki fjögur innrennsli í viku 0, 2, 6 og 14) eftir að sjúkdómurinn blossaði upp aftur. Engin ónæmisbælandi meðferð var gefin samhliða. 4% sjúklinga (8/219) sem fengu endurmeðferð fengu alvarleg innrennslistengd viðbrögð og < 1% (1/222) þeirra sem fengu viðhaldsmeðferð. Flest alvarlegu innrennslistengdu viðbrögðin komu fram meðan á öðru innrennsli stóð, í 2. viku. 35-231 dagur var á milli síðasta viðhaldsskammts og fyrsta innleiðsluskammts. Einkennin voru m.a., þó ekki eingöngu, andnaud, ofsakláði, andlitsjúgur og lágþrýstingur. Í öllum tilvikum var Remicade meðferð hætt og/eða önnur meðferð hafin og einkennin gengu algjörlega til baka.

#### Síðkomið ofnæmi

Í klínískum rannsóknum hafa síðkomin ofnæmisviðbrögð verið sjaldgæf og hafa komið fram eftir Remicade meðferðarhlé sem eru styttri en 1 ár. Í sóra rannsóknunum kom síðkomið ofnæmi fram snemma á meðferðartímabilinu. Einkenni voru m.a. vöðvaþrautir og/eða liðverkir með hita og/eða útbrotum. Sumir sjúklingar fengu kláða, búg í andlit, hendur eða varir, kyngingartregðu, ofsakláða, særindi í háls og höfuðverk.

Upplýsingar um tíðni síðkominna ofnæmisviðbragða eftir Remicade meðferðarhlé sem er lengra en 1 ár eru ófullnægjandi en takmarkaðar upplýsingar úr klínískum rannsóknum gefa til kynna aukna hættu á síðkomnu ofnæmi eftir því sem Remicade meðferðarhlé er lengra (sjá kafla 4.4).

Í eins árs klínískri rannsókn á endurteknu innrennsli hjá sjúklingum með Crohns sjúkdóm (ACCENT I rannsókn), var tíðni sermissóttarlíkra verkana 2,4%.

#### Mótefnamyndun

Sjúklingar sem mynduðu mótefni gegn infliximabi voru líklegri (um það bil 2-3 sinnum) til að fá innrennslistengd viðbrögð. Samtímis notkun ónæmisbælandi lyfja virtist lækka tíðni innrennslistengdra viðbragða.

Í klínískum rannsóknum þar sem notaður var einn og margir skammtar af infliximabi á bilinu frá 1 til 20 mg/kg, var vart við mótefni gegn infliximabi hjá 14% sjúklinga sem voru í einhvers konar ónæmisbælandi meðferð og hjá 24% sjúklinga sem voru ekki í ónæmisbælandi meðferð. Hjá sjúklingum með iktsýki sem fengu ráðlagðan skammt í áframhaldandi meðferð ásamt metotrexati, mynduðu 8% sjúklinga mótefni gegn infliximabi. Hjá sjúklingum með sóraliðagigt sem fengu 5 mg/kg með eða án metotrexats, mynduðu 15% sjúklinganna mótefni (mótefni kom fram hjá 4% sjúklinga sem fengu metotrexat og hjá 26% sjúklinga sem höfðu ekki fengið metotrexat í byrjun). Hjá sjúklingum með Crohns sjúkdóm sem fengu viðhaldsmeðferð komu fram mótefni gegn infliximabi hjá 3,3% sjúklinga sem fengu ónæmisbælandi lyf og hjá 13,3% sjúklinga sem fengu ekki

ónæmisbælandi lyf. Tíðni mótefnamyndunar var 2-3 sinnum hærrí hjá sjúklingum í tímabundinni meðferð. Vegna aðferðafræðilegra annmarka, útlókar neikvætt mótefnapróf ekki að mótefni gegn infliximabi séu til staðar. Hjá sumum sjúklingum sem þróuðu háan títra af mótefni gegn infliximabi, kom fram vísbending um minnkaða verkun. Hjá sóra sjúklingum sem fengu meðferð með infliximabi sem viðhaldsmeðferð án þess að fá samtímis ónæmismótandi lyf, mynduðu um 28% mótefni gegn infliximabi (sjá kafla 4.4: „Innrennslistengd viðbrögð og ofnæmi“).

### Sýkingar

Berklar, bakteríusýkingar, m.a. blóðsýkingar og lungnabólga, ífarandi sveppa-, veiru- og aðrar tækifærissýkingar hafa komið fram hjá sjúklingum sem fá Remicade. Sumar þessara sýkinga hafa leitt til dauða. Algengustu tækifærissýkingarnar sem greint hefur verið frá þar sem dánartíðni er > 5% eru m.a. lungnabólga af völdum *Pneumocystis jiroveci*, hvítsveppasýking, súrheysveiki (listeriosis) og ýrummygla (aspergillosis) (sjá kafla 4.4).

Í klínískum rannsóknum voru 36% sjúklinga, sem meðhöndlaðir voru með infliximabi, meðhöndlaðir við sýkingum miðað við 25% sjúklinga sem fengu lyfleysu.

Í klínískum rannsóknum á iktsýki var tíðni alvarlegra sýkinga, að meðtalinni lungnabólgu, hærrí hjá sjúklingum á meðferð með infliximabi ásamt metotrexati, en hjá sjúklingum sem fengu metotrexat eitt sér sérstaklega í skömmtum sem nema 6 mg/kg af infliximabi eða meira (sjá kafla 4.4).

Í skýrslum um tilkynntar aukaverkanir eftir markaðssetningu lyfsins eru sýkingar algengasta alvarlega aukaverkunin. Sum tilfelli hafa leitt til dauða. Næstum 50% af tilkynntum dauðsföllum hafa tengst sýkingum. Tilkynnt hafa verið tilfelli berkla, stundum banvænna, þar á meðal dreifberkla og berkla með staðsetningu utan lungna (sjá kafla 4.4).

### Illkynja sjúkdómar og eítílfrumumein (með fjölgun eítílfrumna):

Í klínískum rannsóknum á infliximabi þar sem 5.780 sjúklingar fengu meðferð, sem jafngildir 5.494 sjúklingaárum, komu fram 5 tilfelli eítílæxla og 26 önnur illkynja æxli sem ekki voru eítílæxli miðað við engin eítílæxli og 1 æxli sem ekki var eítílæxli sem fundust hjá 1.600 sjúklingum sem fengu lyfleysu sem jafngildir 941 sjúklingaárum.

Í langtíma klínískum eftirfylgnirannsóknum á öryggi infliximab í allt að 5 ár, sem jafngildir 6.234 sjúklingaárum (3.210 sjúklingar), var greint frá 5 tilvikum eítílæxla og 38 tilvikum æxla sem ekki voru eítílæxli.

Eftir markaðssetningu hefur einnig verið greint frá tilfellum illkynja sjúkdóma, þ.á m. eítílæxli (sjá kafla 4.4).

Í klínískri rannsókn hjá sjúklingum með miðlungs mikla eða alvarlega langvinna lungnateppu sem annaðhvort reyktu eða höfðu reykt, voru 157 fullorðnir sjúklingar meðhöndlaðir með Remicade í skömmtum sem voru svipaðir þeim sem notaðir eru við iktsýki og Crohns sjúkdómi. Níu af þessum sjúklingum mynduðu illkynja sjúkdóma, þar með talið 1 eítílæxli. Miðgildi fyrir eftirfylgnitímabilið var 0,8 ár (tíðni 5,7% [95% CI 2,65% – 10,6%]). Ein tilkynning um illkynja sjúkdóm barst úr hópi 77 samanburðarsjúklinga (miðgildi eftirfylgnitímabils var 0,8 ár; tíðni 1,3% [95% CI 0,03% – 7,0%]). Meirihluti illkynja sjúkdóma mynduðust í lungum eða höfði og hálsi.

Í afturskyggri hóprannsókn á þýði kom fram aukin tíðni leghálskrabbameins hjá konum með iktsýki sem fengu infliximab borið saman við þýði sem ekki höfðu fengið lífefnalyf eða almenning, þ.m.t. þær sem voru yfir 60 ára (sjá kafla 4.4).

Eftir markaðssetningu hefur einnig verið greint frá T-frumu eítílæxli í lifur og milta (hepatosplenic T-cell lymphoma) hjá sjúklingum sem fengið hafa Remicade en mikill meirihluti tilvika var hjá sjúklingum með Crohns sjúkdóm og sáraristilbólgu og flestir þeirra voru unglingsstrákar eða ungir karlmenn (sjá kafla 4.4).

## Hjartabilun

Í II. stigs rannsókn sem gerð var með því markmiði að meta Remicade m.t.t. hjartabilunar (CHF), kom fram hærri tíðni dauðsfalla vegna versunar á hjartabilun hjá sjúklingum sem meðhöndlaðir voru með Remicade, einkum hjá þeim sem fengu skammt sem var hærri en 10 mg/kg (þ.e.a.s. tvisvar sinnum samþykktur hámarksskammtur). Í þessari rannsókn voru 150 sjúklingar með NYHA flokkur III/IV hjartabilun (vinstri sleglaútkastsbrot  $\leq 35\%$ ) meðhöndlaðir með 3 innrenslum af Remicade 5 mg/kg, 10 mg/kg, eða lyfleysu í 6 vikur. Í viku 38, höfðu 9 af 101 sjúklingi meðhöndluðum með Remicade dáið (2 sjúklingar sem fengu 5 mg/kg og 7 sjúklingar sem fengu 10 mg/kg) miðað við eitt dauðsfall af 49 sjúklingum sem fengu lyfleysu.

Eftir markaðssetningu hafa borist tilkynningar um versnun á hjartabilun, með og án þekktra orsakapátta, hjá sjúklingum sem taka Remicade. Einnig hafa borist tilkynningar um hjartabilun sem ekki var til staðar áður, þar á meðal hjartabilun hjá sjúklingum án þekkt fyrirliggjandi hjarta- og æðasjúkdóms. Nokkrir þessara sjúklinga hafa verið yngri en 50 ára.

## Lifur og gall

Í klínískum rannsóknum hafa sést vægar eða miðlungs miklar hækkanir á ALT og AST hjá sjúklingum sem fá Remicade án þess að það versni í alvarlegan lifrarskaða. ALT hækkanir  $\geq 5$  sinnum eðlileg efri mörk hefur sést (sjá töflu 2). Hækkanir á aminótransferasa sáust (ALT oftast en AST) hjá stærri hluta þeirra sjúklinga sem fengu Remicade en hjá samanburðarhópi, bæði þegar Remicade var gefið sem einlyfjameðferð og þegar það var notað ásamt öðrum ónæmisbælandi lyfjum. Flest aminótransferasa frávikin voru skammvinn; þó upplifðu einhverjir sjúklingar langvinnari hækkanir. Almennt voru sjúklingar sem fengu hækkanir á ALT og AST einkennalausir og frávikin minnkuðu eða gengu til baka hvort sem Remicade meðferð var haldið áfram eða ekki, eða breytingar gerðar á samhlíða meðferð. Eftir að lyfið kom á markað, hefur verið tilkynnt um tilvik gulu og lifrabólgu, sum með séreinkennum sjálfsnæmis lifrabólgu, hjá sjúklingum sem fá Remicade (sjá kafla 4.4).

**Tafla 2**  
**Hlutfall sjúklinga með aukna ALT virkni í klínískum rannsóknum**

Sjúkdómur	Fjöldi sjúklinga <sup>3</sup>		Miðgildi eftirfylgni (vikur) <sup>4</sup>		$\geq 3$ sinnum eðlileg efri mörk		$\geq 5$ sinnum eðlileg efri mörk	
	lyfleysa	infiximab	lyfleysa	infiximab	lyfleysa	infiximab	lyfleysa	infiximab
Iktsýki <sup>1</sup>	375	1.087	58,1	58,3	3,2%	3,9%	0,8%	0,9%
Crohns sjúkdómur <sup>2</sup>	324	1034	53,7	54,0	2,2%	4,9%	0,0%	1,5%
Crohns sjúkdómur hjá börnum	N/A	139	N/A	53,0	N/A	4,4%	N/A	1,5%
Sáraristilbólga	242	482	30,1	30,8	1,2%	2,5%	0,4%	0,6%
Sáraristilbólga hjá börnum	N/A	60	N/A	49,4	N/A	6,7%	N/A	1,7%
Hryggikt	76	275	24,1	101,9	0,0%	9,5%	0,0%	3,6%
Sóraliðagigt	98	191	18,1	39,1	0,0%	6,8%	0,0%	2,1%
Skellusóri	281	1.175	16,1	50,1	0,4%	7,7%	0,0%	3,4%

<sup>1</sup> Lyfleysusjúklingar fengu metotrexat en infiximabsjúklingar fengu bæði infiximab og metotrexat.

<sup>2</sup> Lyfleysusjúklingar í tveimur III. stigs rannsóknum á Crohns sjúkdómi, ACCENT I and ACCENT II fengu 5 mg/kg infiximab sem upphafsskammt og lyfleysu í viðhaldsfasa. Þeir sjúklingar sem valdir voru með slembivali í viðhaldshópinn með lyfleysu og skiptu síðan yfir í infiximab eru taldir með í infiximabhópnum í ALT greiningunni. Í III. stigs b-rannsókn á Crohns sjúkdómi, SONIC, fengu lyfleysusjúklingar virkt samanburðarlyf, AZA 2,5 mg/kg/dag til viðbótar við infiximab lyfleysu innrennslisgjafir.

<sup>3</sup> Fjöldi sjúklinga þar sem ALT var metið.

<sup>4</sup> Miðgildi eftirfylgni byggt á meðhöndluðum sjúklingum.

## Anti-nuclear mótefni (ANA)/Anti-tví-strengja DNA (dsDNA) mótefni:

Um það bil helmingur sjúklinga, sem meðhöndlaðir voru með infiximabi í klínískum rannsóknum og voru ANA neikvæðir í byrjun mynduðu jákvætt ANA meðan á rannsókninni stóð samanborið við um það bil einn fimmta sjúklinga sem fengu lyfleysu. And-ds DNA mótefni fannst nýlega hjá 17% sjúklinga sem meðhöndlaðir voru með infiximabi samanborið við 0% sjúklinga sem meðhöndlaðir voru með lyfleysu. Við síðasta mat voru 57% sjúklinga sem meðhöndlaðir voru með infiximabi áfram

and-dsDNA jákvæðir. Tilkynningar um rauða úlfa og einkenni lík rauðum úlfum eru enn sjaldgæfar (sjá kafla 4.4).

## Börn

### Sjúklingar með barnaiktýki (juvenile rheumatoid arthritis)

Remicade var rannsakað í klínískri rannsókn hjá 120 sjúklingum sem voru með virka barnaiktýki (aldursbil: 4-17 ára) þrátt fyrir metotrexat meðferð. Sjúklingarnir fengu 3 eða 6 mg/kg af infliximabi samkvæmt 3-skammta upphafsmeðferðaráætlun (viku 0, 2, 6 eða viku 14, 16, 20 í áðurnefndri röð) og í kjölfarið viðhaldsmeðferð á 8 vikna fresti, ásamt metotrexati.

### Viðbrögð tengd innrennsli

Viðbrögð tengd innrennsli komu fram hjá 35% sjúklinga með barnaiktýki sem fengu 3 mg/kg í samanburði við 17,5% sjúklinganna sem fengu 6 mg/kg. Í 3 mg/kg-Remicadehópnum fengu 4 af 60 sjúklingum alvarleg viðbrögð tengd innrennsli og hjá 3 sjúklingum var greint frá hugsanlegu bráðaofnæmi (2 tilvikanna voru meðal alvarlegu viðbragðanna sem tengdust innrennsli). Í 6 mg/kg hópnum fengu 2 af 57 sjúklingum alvarleg viðbrögð sem tengdust innrennsli, einn þeirra var hugsanlega með bráðaofnæmi (sjá kafla 4.4).

### Mótefnamyndun

38% sjúklinganna sem fengu 3 mg/kg mynduðu mótefni gegn infliximabi í samanburði við 12% sjúklinga sem fengu 6 mg/kg. Mótefnatíter var greinilega hærri hjá þeim sem fengu 3 mg/kg í samanburði við þá sem voru í 6 mg/kg hópnum.

### Sýkingar

Sýkingar komu fram hjá 68% (41/60) barnanna sem fengu 3 mg/kg í 52 vikur, 65% (37/57) barnanna sem fengu infliximab 6 mg/kg í 38 vikur og 47% (28/60) barnanna sem fengu lyfleysu í 14 vikur (sjá kafla 4.4).

### Börn með Crohns sjúkdóm

Í REACH rannsókninni (sjá kafla 5.1) var oftast greint frá eftirfarandi aukaverkunum hjá börnum með Crohns sjúkdóm en hjá fullorðnum með Crohns sjúkdóm: blóðleysi (10,7%), blóði í hægðum (9,7%), hvítfrumnafæð (8,7%), húðroða (8,7%), veirusýkingu (7,8%), daufkyrningafæð (6,8%), bakteríusýkingu (5,8%) og ofnæmisviðbrögðum í öndunarvegi (5,8%). Einnig hefur verið greint frá beinbroti (6,8%) þó hefur ekki verið sýnt fram á orsakasamband. Aðrar hugsanlegar aukaverkanir koma fram hér að neðan.

### Viðbrögð tengd innrennsli

Í REACH rannsókninni fengu 17,5% sjúklinga sem valdir höfðu verið með slembivali, 1 eða fleiri viðbrögð sem tengdust innrennsli. Engar þeirra reyndust alvarlegar og 2 sjúklingar í REACH fengu bráðaofnæmi sem ekki var alvarlegt.

### Mótefnamyndun

3 börn (2,9%) mynduðu mótefni gegn infliximabi.

### Sýkingar

Í REACH rannsókninni var greint frá sýkingum hjá 56,3% sjúklinga sem valdir höfðu verið með slembivali og höfðu fengið infliximab. Oftast var greint frá sýkingum hjá þeim sem fengu innrennsli á 8 vikna fresti (73,6%) en þeim sem fengu innrennsli á 12 vikna fresti (38%), en greint var frá alvarlegum sýkingum hjá 3 af þeim sem fengu viðhaldsmeðferð á 8 vikna fresti og hjá 4 af þeim sem fengu viðhaldsmeðferð á 12 vikna fresti. Algengasta sýkingin sem greint var frá var sýking í efri öndunarvegi og kokbólga, algengasta alvarlega sýkingin sem greint var frá var ígerð. Greint var frá þremur tilvikum lungnabólgu (1 alvarlegt) og tveimur tilvikum af ristli (herpes zoster) (hvorugt alvarlegt).

### Sáraristilbólga hjá börnum

Í heildina var greint frá svipuðum aukaverkunum í rannsókn á sáraristilbólgu hjá börnum (C0168T72) og í rannsóknnum á sáraristilbólgu hjá fullorðnum (ACT 1 and ACT 2). Í rannsókn C0168T72 voru algengustu aukaverkanir sýking í efri öndunarvegum, kokbólga, kviðverkur, hiti og höfuðverkur. Algengasta aukaverkunin var versnun sáraristilbólgu, en tíðni hennar var hærri hjá sjúklingum sem fengu meðferð á 12 vikna fresti en hjá þeim sem fengu meðferð á 8 vikna fresti.

### Aukaverkanir tengdar innrennsli

Í heild fengu 8 (13,3%) af 60 sjúklingum sem fengu meðferð, eina eða fleiri innrennslistengdar aukaverkanir, þar af 4 af 22 sjúklingum (18,2%) sem fengu viðhaldsmeðferð á 8 vikna fresti og 3 af 23 sjúklingum (13,0%) sem fengu viðhaldsmeðferð á 12 vikna fresti. Ekki var greint frá neinum alvarlegum innrennslistengdum aukaverkunum. Allar innrennslistengdar aukaverkanir voru vægar eða miðlungsmiklar.

### Mótefnamyndun

Mótefni gegn infliximabi greindust hjá 4 sjúklingum (7,7%) í 54. viku.

### Sýkingar

Greint var frá sýkingum hjá 31 (51,7%) af 60 sjúklingum sem fengu meðferð í rannsókn C0168T72 og 22 (36,7%) þurftu meðferð með sýklalyfjum til inntöku eða innrennslis. Hlutfall sjúklinga með sýkingar í rannsókn C0168T72 var svipað og í rannsókn á Crohns sjúkdómi (REACH) en herra en hlutfallið í rannsóknnum á sáraristilbólgu hjá fullorðnum (ACT 1 and ACT 2). Alls var tíðni sýkinga í rannsókn C0168T72 13/22 (59%) í hópnum sem fékk viðhaldsmeðferð á 8 vikna fresti og 14/23 (60,9%) í hópnum sem fékk viðhaldsmeðferð á 12 vikna fresti. Algengustu öndunarfærasýkingar sem greint var frá voru sýking í efri öndunarvegum (7/60 [12%]) og kokbólga (5/60 [8%]). Greint var frá alvarlegum sýkingum hjá 12% (7/60) allra sjúklinga sem fengu meðferð.

Í þessari rannsókn voru fleiri sjúklingar í 12 til 17 ára hópnum (45/60 [75,0%]) en í 6 til 11 ára hópnum (15/60 [25,0%]). Enda þótt of fáir sjúklingar séu í hvorum undirhóp til að hægt sé að draga óyggjandi ályktanir varðandi áhrif aldurs á öryggi, var hlutfall sjúklinga sem fengu alvarlegar aukaverkanir og hættu meðferð vegna alvarlegra aukaverkana herra hjá yngri aldurshópnum en hjá eldri aldurshópnum. Enda þótt hlutfall sjúklinga með sýkingar hafi verið herra hjá yngri aldurshópnum var hlutfall sjúklinga með alvarlegar sýkingar svipað hjá báðum aldurshópnum. Í heildina var hlutfall aukaverkana og innrennslistengdra aukaverkana svipað í báðum aldurshópnum, 6 til 11 ára og 12 til 17 ára.

### Reynsla eftir markaðssetningu

Alvarlegar aukaverkanir infliximabs hjá börnum eftir markaðssetningu lyfsins eru T-frumu eitilæxli í lifur og milta (hepatosplenic T-cell lymphoma), tímabundin breyting á lifrarendímum, einkenni sem líkjast rauðum úlfum og jákvætt sjálfsmótefni (sjá kafla 4.4 og 4.8).

## **Viðbótarupplýsingar um sérstaka sjúklingahópa**

### *Aldraðir*

Í klínískum rannsóknnum á iktsýki hjá sjúklingum sem fengu infliximab ásamt metotrexati var tíðni alvarlegra sýkinga hjá sjúklingum 65 ára og eldri hærri (11,3%) en hjá þeim sem voru yngri en 65 ára (4,6%). Hjá sjúklingum sem fengu metotrexat eitt sér var tíðni alvarlegra sýkinga 5,2% hjá sjúklingum 65 ára og eldri samanborið við 2,7% hjá sjúklingum yngri en 65 ára (sjá kafla 4.4).

### Tilkynning aukaverkana sem grunur er um að tengist lyfinu

Eftir að lyf hefur fengið markaðsleyfi er mikilvægt að tilkynna aukaverkanir sem grunur er um að tengist því. Þannig er hægt að fylgjast stöðugt með sambandinu milli ávinnings og áhættu af notkun lyfsins. Heilbrigðisstarfsmenn eru hvattir til að tilkynna allar aukaverkanir sem grunur er um að tengist lyfinu samkvæmt fyrirkomulagi sem gildir í hverju landi fyrir sig, sjá Appendix V.

## 4.9 Ofskömmun

Engar upplýsingar liggja fyrir um ofskömmun. Stakir skammtar allt að 20 mg/kg hafa verið gefnir án eiturverkana.

## 5. LYFJAFRÆÐILEGAR UPPLÝSINGAR

### 5.1 Lyfhrif

Flokkun eftir verkun: Ónæmisbælandi lyf, TNF-alfa-tálmar (tumor necrosis factor alpha), ATC flokkur: L04AB02.

#### Verkunarháttur

Infliximab er manna-músa einstofna blendingsmótefni sem binst með mikilli sækni bæði við uppleysanlegt form TNF $\alpha$  og himnuform en ekki við lymphotoxin  $\alpha$  (TNF $\beta$ ).

#### Lyfhrif

Infliximab blokkar virkni TNF $\alpha$  á ýmsum sviðum í *in vitro* lífgreiningum. Infliximab kom í veg fyrir sjúkdóm hjá erfðabreyttum músum, sem vegna sibirtingar á manna TNF $\alpha$  þróa með sér fjölliðagigt, og þegar lyfið er gefið eftir að sjúkdómur hefst, græðir það slitna liði. *In vivo* myndar infliximab fljótlega stöðugt samband við manna TNF $\alpha$ , ferli sem gerist samhliða tapi á líffræðilegri virkni TNF $\alpha$ .

Hækkaður styrkur á TNF $\alpha$  hefur fundist í liðum sjúklinga með iktsýki og tengist það aukinni virkni sjúkdómsins. Meðhöndlun iktsýki með infliximabi veldur minnkun íferðar bólgufrumna inn á bólgusvæði liðanna jafnframt minnkun virkra sameinda sem auka frumuviðloðun, efnaaðdrætti og vefjaniðurbrot. Eftir meðhöndlun með infliximabi sýndu sjúklingar minnkað magn interleukíns 6 (IL-6) og C virks próteins (CRP) í sermi og aukning á blóðrauða kom í ljós hjá sjúklingum með iktsýki með minnkað magn blóðrauða miðað við upphafsgildi. Ekki kom fram frekari marktæk fækkun eítílfrumna í útæðablóði eða fjölgun svarana við *in vitro* mítósufrumuörvun borið saman við frumur ómeðhöndlaðra sjúklinga. Hjá sóra sjúklingum leiddi meðferð með infliximabi til minnkunar á bólgu í húðþekju og fjölþætting hyrnisfrumna (keratinocyte differentiation) í sóra skellum varð eðlileg. Skammtímameðferð með Remicade við sóraliðagigt dró úr fjölda T-frumna og blóðæðum í liðvökva og húð sóra sjúklinga.

Vefjafræðilegt mat á vefjasýni úr þörmum, sem var tekið fyrir gjöf infliximabs og 4 vikum eftir gjöf infliximabs, leiddi í ljós verulega minnkun á greinanlegu TNF $\alpha$ . Infliximab meðferð hjá sjúklingum með Crohns sjúkdóm tengdist einnig verulegri lækkun í sermi á C-virku próteini (CRP), sem er yfirleitt hækkað. Heildarfjöldi hvíttra blóðkorna í blóði raskaðist lítið hjá sjúklingum sem meðhöndlaðir voru með infliximabi, þó að breytingar á eítílfrumum, einkjörnungum og daufkyrningum endurspegluðu tilfærslu til eðlilegra marka. Einkjörnungar í blóði (PBMK) hjá sjúklingum sem meðhöndlaðir voru með infliximab fjölguðu sér eðlilega við örvun miðað við ómeðhöndlaða sjúklinga og engin veruleg breyting varð á framleiðslu cytokína af völdum örvaðra PBMK, eftir meðhöndlun með infliximabi. Greining á sérþynnu (lamina propria) einkjörnungum sem fengust úr vefsýni úr þarmaslímhúð sýndi að meðferð með infliximabi fækkaði frumum sem gátu tjáð TNF $\alpha$  og interferon $\gamma$ . Viðbótar vefjafræðilegar rannsóknir sýndu að meðferð með infliximabi minnkar íferð bólgufrumna inn á sýkt svæði þarmanna og bólgumerkigen á þessum stöðum. Rannsóknir á þarmaslímhúð með holspeglun hafa gefið vísbendingar um bata á slímhúð hjá sjúklingum sem fá infliximab.

#### Verkun og öryggi

##### Iktsýki hjá fullorðnum

Verkun infliximabs var metin í tveimur fjölsetra, slembiúrtaks, tvíblindum klínískum grundvallarrannsóknum: ATTRACT og ASPIRE. Í báðum rannsóknunum var heimiluð samtímis notkun stöðugra skammta af fólínsýru, barksterum til inntöku ( $\leq 10$  mg/dag) og/eða bólgueyðandi gigtarlyfja (NSAID).

Aðalendapunktur voru minnkun einkenna eins og þau eru metin eftir „American College of Rheumatology” mælikvarðanum (ACR 20 fyrir ATTRACT, kennileita ACR-N fyrir ASPIRE), hindrun liðskemmda og bætt líkamleg færni. Minnkun einkenna var skilgreind sem að minnsta kosti 20% bati (ACR 20), bæði á fjölda aumra og bólginna liða og 3 af eftirtöldum 5 viðmiðunum: (1) mat læknis á heilsufari sjúklings, (2) mat sjúklings á eigin heilsufari, (3) mat á hæfni/vanhæfni, (4) sjónrænt mat á verkjum eftir kvarða, (5) og sökk rauðra blóðkorna eða C-virkra próteina í blóði. Í ACR-N er notast við sama mælikvarða og í ACR 20, sem fenginn er með því að taka minnstu framfarir í prósentum á liðbólgutölum, liðeymslatölum, og miðgildi hinna þáttanna 5 í ACR svöruninni. Vefrænar liðskemmdir (úrátu og liðbilsþrenging) bæði í höndum og fótum voru mældar með breytingu frá upphafsgildum í van der Heijde útgáfu Sharp kvarða (0-440). Spurningarlisti til að meta heilsufar „The Health Assessment Questionnaire” (HAQ; skali 0-3) var notaður til að meta meðaltalsbreytingu allan tímann, á líkamlegri færni sjúklinga, miðað við upphafsgildi.

Í ATTRACT rannsókninni var svörun metin í viku 30, 54 og 102 í samanburðarrannsókn með lyfleysu hjá 428 sjúklingum með virka iktsýki þrátt fyrir meðferð með metotrexati.

Um það bil 50% sjúklinganna voru í virkum flokki III. Sjúklingarnir fengu lyfleysu, 3 mg/kg eða 10 mg/kg af infliximabi í viku 0, 2 og 6 og síðan á 4 eða 8 vikna fresti þar á eftir. Allir sjúklingarnir fengu stöðuga metotrexat skammta (miðgildi 15 mg/viku) í 6 mánuði fyrir skráningu og urðu að vera áfram á stöðugum skömmtum alla rannsóknina.

Niðurstöður frá viku 54 (ACR 20, heildarútkoma van der Heijde útgáfu Sharp kvarða og HAQ) eru sýndar í töflu 3. Meiri klínísk svörun (ACR 50 og ACR 70) sást í öllum infliximabhópunum í viku 30 og 54 miðað við metotrexat eitt sér.

Í öllum infliximabhópunum hægði á myndun vefrænna liðskemmda (úrátu og liðbilsþrengingu) eftir 54 vikna meðhöndlun (Tafla 3).

Áhrifin sem komu fram í viku 54 héldust í 102 vikur. Þar sem fjöldi sjúklinga hætti í rannsókninni, er ekki hægt að skilgreina umfang á þeim mismun sem er á milli verkun infliximabs hópsins og þess sem fékk metotrexat eitt sér.

**Tafla 3**  
**Áhrif á ACR 20, vefrænar liðskemmdir og líkamleg færni eftir 54 vikur, ATTRACT**

	Samanb. <sup>a</sup>	infliximab <sup>b</sup>				Allir infliximab <sup>b</sup>
		3 mg/kg q 8 vikur	3 mg/kg q 4 vikur	10 mg/kg q 8 vikur	10 mg/kg q 4 vikur	
Sjúklingar með ACR 20 svörun / sjúklingar metnir (%)	15/88 (17%)	36/86 (42%)	41/86 (48%)	51/87 (59%)	48/81 (59%)	176/340 (52%)
Heildarstig <sup>d</sup> (van der Heijde útgáfa Sharp kvarða)						
Breyting frá upphafsgildum (Meðaltal ±SD <sup>c</sup> )	7,0 ± 10,3	1,3 ± 6,0	1,6 ± 8,5	0,2 ± 3,6	-0,7 ± 3,8	0,6 ± 5,9
Miðgildi (Interquartile range)	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)
Sjúklingar sem hrakar ekki/sjúklingar metnir (%) <sup>c</sup>	13/64 (20%)	34/71 (48%)	35/71 (49%)	37/77 (48%)	44/66 (67%)	150/285 (53%)
HAQ breyting frá upphafsgildum allan tímann <sup>c</sup> (sjúklingar metnir)	87	86	85	87	81	339
Meðaltal ± SD <sup>c</sup>	0,2 ± 0,3	0,4 ± 0,3	0,5 ± 0,4	0,5 ± 0,5	0,4 ± 0,4	0,4 ± 0,4

- <sup>a</sup> Samanburðarhópur = Allir sjúklingar voru með virka iktsýki þrátt fyrir meðhöndlun með stöðugum metotrexat skömmtum í 6 mánuði fyrir skráningu í rannsóknina og urðu að vera áfram á stöðugum skömmtum alla rannsóknina. Heimiluð var samtímis notkun stöðuga skammta af barksterum til inntölu ( $\leq 10$  mg/dag) og/eða bólgueyðandi gigtarlyfja (NSAID) og fólinsýruuppbót var gefin.
- <sup>b</sup> allir infliximab skammtarnir gefnir ásamt metotrexati og fólinsýru með sumum barksterum og/eða bólgueyðandi gigtarlyfjum (NSAID).
- <sup>c</sup>  $p < 0,001$ , fyrir hvern infliximabhóp á móti samanburðarhóp
- <sup>d</sup> hærri tölur gefa til kynna meiri liðskemmdir
- <sup>e</sup> HAQ Health Assessment Questionnaire; hærri tala gefur til kynna minni vanhæfni

Í ASPIRE rannsókninni var svörun metin eftir 54 vikur hjá 1.004 sjúklingum sem höfðu ekki fengið metotrexat áður með nýlega (sjúkdómur í  $\leq 3$  ár miðgildi 0,6 ár), virka iktsýki (miðgildistölur um bólgna og auma liði 19 og 31, hvor tala fyrir sig). Allir sjúklingar fengu metotrexat (hámarkað í 20 mg/viku í 8. viku) og annaðhvort lyfleysu, 3 mg/kg eða 6 mg/kg af infliximabi í 0., 2. og 6. viku og á 8 vikna fresti eftir það. Niðurstöður í viku 54 eru sýndar í töflu 4.

Eftir 54 meðferðarvikur ullu báðir skammtar infliximabs + metotrexats tölfræðilega marktækt meiri framförum á einkennum sjúkdómsins í samanburði við metotrexat eitt sér, mælt í hlutfalli sjúklinga sem fengu ACR 20, 50 og 70 svananir.

Í ASPIRE fóru yfir 90% sjúklinganna í a.m.k. tvær matshæfar röntgenmyndatökur. Þess varð vart eftir 30 og 54 vikur að það dró úr framsækni vefskemmda hjá infliximab + metotrexat hópunum samanborið við hópinn sem fékk metotrexat eitt sér.

**Tafla 4**  
**Áhrif á ACRn, vefrænar liðskemmdir og líkamleg færni eftir 54 vikur, ASPIRE**

	Lyfleysa + MTX	Infliximab + MTX		
		3 mg/kg	6 mg/kg	Saman
Einstaklingar slemiraðaðir	282	359	363	722
Hundraðshluti ACR framfara				
Meðaltal $\pm$ SD <sup>a</sup>	24,8 $\pm$ 59,7	37,3 $\pm$ 52,8	42,0 $\pm$ 47,3	39,6 $\pm$ 50,1
Breytingar frá upphafi í heildarstigum van der Heijde útgáfu Sharp kvarða <sup>b</sup>				
Meðaltal $\pm$ SD <sup>a</sup>	3,70 $\pm$ 9,61	0,42 $\pm$ 5,82	0,51 $\pm$ 5,55	0,46 $\pm$ 5,68
Miðgildi	0,43	0,00	0,00	0,00
Framfarir frá upphafsgildum í HAQ að meðaltali frá 30. til 54. viku <sup>c</sup>				
Meðaltal $\pm$ SD <sup>d</sup>	0,68 $\pm$ 0,63	0,80 $\pm$ 0,65	0,88 $\pm$ 0,65	0,84 $\pm$ 0,65

<sup>a</sup>  $p < 0,001$ , fyrir hvern infliximabhópinn á móti samanburðarhópi.

<sup>b</sup> hærri tala gefur til kynna meiri liðskemmdir.

<sup>c</sup> HAQ = Health Assessment Questionnaire; hærri tala gefur til kynna minni vanhæfni.

<sup>d</sup>  $p = 0,030$  og  $< 0,001$  fyrir 3 mg/kg og 6 mg/kg meðferðarhópa á móti lyfleysu + MTX.

Niðurstöður sem styðja skammtaaukningu við iktsýki eru fengnar úr ATTRACT, ASPIRE og START rannsókninni. START var slemuð, fjölsetra, tvíblind, þriggja-arma, samhliða rannsókn á öryggi. Í einum armi rannsóknarinnar (hópur 2,  $n = 329$ ), var leyft að auka skammt hjá sjúklingum með ófullnægjandi svörun í þrepum, um 1,5 mg/kg, úr 3 í 9 mg/kg. Hjá flestum þessara sjúklinga (67%) var ekki nauðsynlegt að auka skammtinn. Af þeim sjúklingum sem þurftu skammtaaukningu, sýndu 80% klíniska svörun og hjá flestum þeirra (64%) þurftu aðeins að auka skammtinn einu sinni um 1,5 mg/kg.

#### Crohns sjúkdómur hjá fullorðnum

##### *Upphafsméðferð við miðlungs virkum eða mjög virkum Crohns sjúkdómi*

Verkun meðferðar með stökum skammti af infliximabi var metin hjá 108 sjúklingum með virkan Crohns sjúkdóm (Crohns sjúkdómsstuðull (CAID  $\geq 220 \leq 400$ ), í slembiúrtaks, tvíblindri, lyfleysu, skammtaháðri rannsókn. Af þessum 108 sjúklingum, voru 27 meðhöndlaðir með ráðlögðum skammti af infliximabi 5 mg/kg. Allir sjúklingarnir höfðu sögu um ófullnægjandi árangur með hefðbundnum lyfjameðferðum. Heimilað var að nota samtímis stöðuga skammta úr hefðbundnum meðferðum og 92% sjúklinganna héldu áfram á þeirri meðferð.



Aðalendapunktur var hlutfall þeirra sjúklinga sem fengu klíniska svörun, skilgreind sem lækkun á CDAI um  $\geq 70$  stig frá upphafsgildum við mat eftir 4 vikur án aukinnar lyfjameðferðar við Crohns sjúkdómi eða skurðaðgerðar. Sjúklingum sem svöruðu í 4. viku var fylgt eftir að 12. viku. Auka endapunktur (secondary endpoints) voru m.a hlutfall þeirra sjúklinga sem voru í klínísku sjúkdómshléi í 4. viku (CDAI < 150) og klínísk svörun á tímabilinu.

Eftir fjórar vikur, eftir gjöf staks skammts, náðu 22/27 (81%) sjúklinga sem voru meðhöndlaðir með skammtinum 5 mg/kg infliximab, klínískri svörun miðað við 4/25 (16%) lyfleysusjúklinga ( $p < 0,001$ ). Eftir fjórar vikur, náðu einnig 13/27 (48%) sjúklinga meðhöndlaðir með infliximabi, klínísku sjúkdómshléi (CDAI < 150) miðað við 1/25 (4%) sjúklinga sem fengu lyfleysu. Svörun fékkst innan tveggja vikna, með hámarkssvörun eftir 4 vikur. Í síðustu athugun eftir 12 vikur svöruðu ennþá 13/27 (48%) þeirra sjúklinga sem fengu infliximab.

#### *Viðhaldsmeðferð við miðlungs virkum eða mjög virkum Crohns sjúkdómi hjá fullorðnum*

Verkun endurtekinna innrennsla með infliximabi var rannsökuð í 1 árs klínískri rannsókn (ACCENT I).

Alls 573 sjúklingar með miðlungsvirkan/mjög virkan Crohns sjúkdóm (CDAI  $\geq 220 \leq 400$ ) fengu eitt innrennsli af skammtinum 5 mg/kg í viku 0. Hundrað sjöttu og átta sjúklingar af 580 skráðum sjúklingum (30,7%) voru skilgreindir með alvarlegan sjúkdóm (CDAI stig > 300 og samtímis meðferð með barksterum og/eða með ónæmisbælandi lyfjum) í samræmi við ábendinguna (sjá kafla 4.1). Eftir 2 vikur voru allir sjúklingar metnir m.t.t. klínískrar svörunar og með slembiröðun raðað í einn af 3 eftirtöldum meðferðarhópum; lyfleysu viðhaldshóp, viðhaldshóp sem fékk skammtinn 5 mg/kg og viðhaldshóp sem fékk 10 mg/kg. Hóparnir 3 fengu allir endurtekið innrennsli í 2. og 6. viku og svo 8. hverja viku eftir það.

Af þeim 573 sjúklingum sem var slembiraðað, höfðu 335 (58%) náð klínískri svörun í viku 2. Þessir sjúklingar voru skilgreindir sérstaklega (Sjúklingar sem sýndu svörun í viku 2) og voru teknir með í frumgreininguna (sjá töflu 5). Meðal sjúklinga sem ekki höfðu svarað eftir viku 2 og voru skilgreindir sem slíkir höfðu 32% (26/81) í viðhaldsmeðferðarhópnum sem fékk lyfleysu og 42% (68/163) í infliximab hópnum náð klínískri svörun í viku 6. Eftir það var enginn munur á hópnum hvað varðar fjölda sjúklinga með síðkomna svörun.

Samsettu aðalendapunktarnir voru hlutfall sjúklinga í klínísku sjúkdómshléi (CDAI < 150) í viku 30 og tímalengd fram að því að svörun féll niður, allt til loka viku 54. Leyfilegt var að minnka skammta af barksterum smám saman eftir viku 6.

### Tafla 5

#### **Hlutfall sjúklinga sem sýndi svörun og hlutfall sjúklinga sem fengu sjúkdómshlé, niðurstöður úr ACCENT I rannsókninni (sjúklingar sem sýndu svörun eftir 2 vikur).**

	ACCENT I (Sjúklingar sem sýndu svörun eftir 2 vikur) % Sjúklinga		
	Lyfleysa Viðhaldsmeðferð (n = 110)	Infliximab Viðhaldsmeðferð 5 mg/kg (n = 113) (p gildi)	Infliximab Viðhaldsmeðferð 10 mg/kg (n = 112) (p gildi)
Miðgildi tímalengdar þar til svörun féll niður, út 54. viku.	19 vikur	38 vikur (0,002)	> 54 vikur (< 0,001)
<b>Vika 30</b>			
Klínísk svörun <sup>a</sup>	27,3	51,3 (< 0,001)	59,1 (< 0,001)
Klínískt sjúkdómshlé	20,9	38,9 (0,003)	45,5 (< 0,001)
Sjúkdómshlé án sterameðferðar	10,7 (6/56)	31,0 (18/58) (0,008)	36,8 (21/57) (0,001)

<b>Vika 54</b>			
Klínísk svörun <sup>a</sup>	15,5	38,1 ( $< 0,001$ )	47,7 ( $< 0,001$ )
Klínískt sjúkdómshlé	13,6	28,3 (0,007)	38,4 ( $< 0,001$ )
Áframhaldandi sjúkdómshlé án sterameðferðar <sup>b</sup>	5,7 (3/53)	17,9 (10/56) (0,075)	28,6 (16/56) (0,002)

<sup>a</sup> Lækkun á CDAI  $\geq 25\%$  og  $\geq 70$  stig.

<sup>b</sup> CDAI  $< 150$  bæði í 30. viku og 54. viku og án barksterameðferðar í 3 mánuði fyrir 54. viku hjá sjúklingum sem voru

<sup>á</sup> barksterameðferð í upphafi.

Frá viku 14 fengu sjúklingar sem höfðu svarað meðferð, en síðan misst aftur klíniska svörun, að skipta yfir á infliximab skammt sem var 5 mg/kg stærri en skammturinn sem þeir fengu upphaflega samkvæmt slembiröðun. Áttatíu og níu prósent (50/56) sjúklinga sem misstu klíniska svörun á 5 mg/kg viðhaldsmeðferð eftir viku 14 svöruðu meðferð með 10 mg/kg af infliximabi.

Lífsgæði jukust og fækkun varð á sjúkdómstengdum sjúkrahúsinnlögnum og barksteranotkun hjá hópnum sem voru á infliximab viðhaldsmeðferð, í samanburði við lyfleysu viðhaldsmeðferðarhópinn bæði eftir 30 og 54 vikur.

Infliximab með eða án AZA var metið í tvíblindri, slembiraðaðri virkri samanburðarrannsókn (SONIC) hjá 508 fullorðnum sjúklingum með miðlungs virkan eða mjög virkan Crohns sjúkdóm (CDAI  $\geq 220 \leq 450$ ) sem höfðu ekki fengið líffræðilega virk ónæmisbælandi lyf áður og miðgildi tímans sem þeir höfðu haft sjúkdóminn var 2,3 ár. Í upphafi fengu 27,4% sjúklinga almenna barkstera, 14,2% sjúklinga fengu búdesóníð og 54,3% sjúklinga fengu 5-ASA lyf. Sjúklingar fengu samkvæmt slembivali AZA einlyfjameðferð, infliximab einlyfjameðferð eða samsetta meðferð með infliximab og AZA. Gefnir voru 5 mg/kg skammtar af infliximab í viku 0, 2, 6 og síðan í 8. hverri viku. Gefinn var 2,5 mg/kg skammtur af AZA á sólarhring.

Aðalendapunktur rannsóknarinnar var klínískt sjúkdómshlé án barkstera eftir 26 vikur, skilgreint sem sjúklingar í klínísku sjúkdómshléi (CDAI  $< 150$ ) sem höfðu ekki tekið almenna barkstera til inntöku (prednison eða samsvarandi) eða búdesóníðskammt  $> 6$  mg/dag í a.m.k. 3 vikur. Sjá niðurstöður í töflu 6. Hlutfall sjúklinga með slímhúðargræðslu eftir 26 vikur var marktækt hærra hjá hópnum sem fengu samsetta meðferð með infliximabi og AZA (43,9%,  $p < 0,001$ ) og infliximab einlyfjameðferð (30,1%,  $p = 0,023$ ) borið saman við AZA einlyfjameðferðarhópinn (16,5%).

**Tafla 6**

**Hlutfall sjúklinga sem náðu klínísku sjúkdómshléi án barkstera eftir 26 vikur, SONIC**

	AZA einlyfjameðferð	Infliximab einlyfjameðferð	Infliximab + AZA samsett meðferð
<b>Vika 26</b>			
Allir slembiraðaðir sjúklingar	30,0% (51/170)	44,4% (75/169) ( $p = 0,006$ )*	56,8% (96/169) ( $p < 0,001$ )*

\* P-gildi er hver infliximab meðferðar hópur fyrir sig borinn saman við AZA einlyfjameðferð.

Tilhneiging til að ná klínísku sjúkdómshléi án barkstera var svipuð eftir 50 vikur. Enn fremur jukust lífsgæði með infliximabi metið samkvæmt IBDQ.

*Upphafsméðferð við virkum fistilmyndandi Crohns sjúkdómi*

Verkun var metin í slembiúrtaks, tvíblindri, samanburðarrannsókn með lyfleysu, hjá 94 sjúklingum með fistilmyndandi Crohns sjúkdóm, með fistla sem voru a.m.k. 3 mánaða gamlir. Þrjátíu og einn þessara sjúklinga voru meðhöndlaðir með infliximabi 5 mg/kg. U.þ.b. 93% þessara sjúklinga höfðu áður verið í sýkla- eða ónæmisbælandi lyfjameðferð.

Samtímis notkun óbreyttra skammta úr hefðbundinni lyfjameðferð var leyfð og 83% sjúklinganna fengu að minnsta kosti eina af þessum meðferðum áfram. Sjúklingarnir fengu annaðhvort lyfleysu eða infliximab í viku 0, 2 og 6. Sjúklingunum var fylgt eftir í allt að 26 vikur. Aðalendapunkturinn var

hlutfall sjúklinga sem sýndu klínísk svörun, skilgreint sem  $\geq 50\%$  lækkun frá upphafsgildum á fjölda graftarfistla sem vilsaði úr við vægan þrýsting í að minnsta kosti tveimur skoðunum í röð (með fjögurra vikna millibili), án aukinnar lyfjameðferðar við Crohns sjúkdómi.eða skurðaðgerðar.

Sextíu og átta af hundraði sjúklinga (21/31) meðhöndlaðir með 5 mg/kg af infliximabi fengu klínísk svörun miðað við 26% (8/31) lyfleysu sjúklinga ( $p = 0,002$ ). Miðgildi tíma þar til svörun kom fram hjá sjúklingum sem fengu infliximab var 2 vikur. Miðgildistímalengd svörunar var 12 vikur. Auk þess náðist að loka öllum fistlum hjá 55% sjúklinga sem voru meðhöndlaðir með infliximabi miðað við 13% sjúklinga sem fengu lyfleysu ( $p = 0,001$ ).

#### *Viðhaldsmeðferð við virkum fistilmyndandi Crohns sjúkdómi*

Verkun endurtekinna innrennsla með infliximabi hjá sjúklingum með fistilmyndandi Crohns sjúkdóm var rannsökuð í eins árs klínískri rannsókn (ACCENT II). Samtals 306 sjúklingar fengu 3 skammta af 5 mg/kg infliximab í viku 0, 2 og 6. Í upphafi voru 87% sjúklinganna með fistla umhverfis endaparm, 14% voru með fistla í kviðarholi og 9% voru með endaparms- og leggangafistla. Miðgildi CDAI stiga var 180. Eftir viku 14 voru 282 sjúklingar metnir m.t.t. klínískrar svörunar og þeim slembiræðað, og fengu þeir annaðhvort lyfleysu eða 5 mg/kg infliximab 8. hverja viku til loka 46. viku.

Þeir sem sýndu svörun í viku 14 (195/282) voru greindir m.t.t. aðalendapunktsins, sem var tíminn frá slembiræðun þar til svörunin féll niður (sjá töflu 7). Leyfilegt var að minnka barksteraskammta smám saman eftir 6. viku.

**Tafla 7**

#### **Hlutfall þeirra sem svöruðu meðferð, niðurstöður úr ACCENT II (sjúklingar sem sýndu svörun í viku 14)**

	ACCENT II (Sjúklingar sem sýndu svörun í viku 14)		
	Lyfleysa Viðhaldsmeðferð (n = 99)	Infliximab Viðhaldsmeðferð (5 mg/kg) (n = 96)	p-gildi
Miðgildi tímalengdar þar til svörun féll niður, út 54. viku.	14 vikur	> 40 vikur	< 0,001
<b>Vika 54</b>			
Svörun við fistlum (%) <sup>a</sup>	23,5	46,2	0,001
Algjör svörun við fistlum (%) <sup>b</sup>	19,4	36,3	0,009

<sup>a</sup> A  $\geq 50\%$  fækkun vilsandi fistla miðað við upphafsgildi á  $\geq 4$  vikna tímabili.

<sup>b</sup> Engir vilsandi fistlar.

Sjúklingar sem svöruðu meðferð í upphafi og svörun féll síðan niður voru hæfir til að skipta yfir í virka endurmeðferð 8. hverja viku með byrjun í viku 22 með skammt sem var 5 mg/kg infliximab stærri en sá skammtur sem þeir fengu í upphafi samkvæmt slembivali. Á meðal sjúklinga sem voru í infliximab 5 mg/kg hópnun og skiptu yfir vegna skorts á svörun við fistlum eftir viku 22, svöruðu 57% (12/21) endurmeðferð með 10 mg/kg infliximab 8. hverja viku.

Enginn marktækur munur var á milli lyfleysuhópsins og infliximabhópsins á hlutfalli þeirra sjúklinga sem voru með varanlega lokun allra fistla til loka viku 54, varðandi einkenni eins og endaparmsverki, ígerð og þvagfærasýkingar eða fjölda nýmyndaðra fistla meðan á meðferð stóð.

Viðhaldsmeðferð með infliximab 8. hverja viku dró marktækt úr sjúkdómstengdum sjúkrahúsinnlögnum og skurðaðgerðum í samanburði við lyfleysu. Enn fremur dró úr notkun barkstera og lífsgæði jukust.

#### Sáraristilbólga hjá fullorðnum

Öryggi og verkun Remicade voru metin í tveimur (ACT 1 og ACT 2), slembiræðuðum, tvíblindum, klínískum samanburðarrannsóknum með lyfleysu á fullorðnum sjúklingum með miðlungs virka eða mjög virka sáraristilbólgu (6 til 12 Mayo stig; undirstig í holspeglun  $\geq 2$ ) og ófullnægjandi svörun við

hefðbundinni meðferð [barksterum, amínósalícýlötum og/eða ónæmismótandi lyfjum (6-MP, AZA) til inntöku]. Samtímis stöðugir skammtar af amínósalícýlötum, barksterum og/eða ónæmismótandi lyfjum til inntöku voru leyfðir. Í báðum rannsóknunum var sjúklingum gefið af handahófi ýmist lyfleysa, 5 mg/kg Remicade eða 10 mg/kg Remicade í viku 0, 2, 6, 14 og 22 og í ACT 1 í viku 30, 38 og 46. Leyft var að draga úr barkstera skömmtum eftir 8. viku.

**Tafla 8**  
**Áhrif á klíniska svörun, klínískt sjúkdómshlé og græðslu slímhúðar eftir 8 og 30 vikur.**  
**Sameinaðar upplýsingar úr ACT 1 og 2.**

	Lyfleysa	Infliximab		
		5 mg/kg	10 mg/kg	Tekið saman
Einstaklingum skipt af handahófi	244	242	242	484
<b>Hundraðshluti sjúklinga með klíniska svörun og varanlega klíniska svörun</b>				
Klínísk svörun eftir 8 vikur <sup>a</sup>	33,2%	66,9%	65,3%	66,1%
Klínísk svörun eftir 30 vikur <sup>a</sup>	27,9%	49,6%	55,4%	52,5%
Varanleg svörun (klínísk svörun bæði eftir 8 og 30 vikur) <sup>a</sup>	19,3%	45,0%	49,6%	47,3%
<b>Hundraðshluti sjúklinga með klínískt sjúkdómshlé og varanlegt sjúkdómshlé</b>				
Klínískt sjúkdómshlé eftir 8 vikur <sup>a</sup>	10,2%	36,4%	29,8%	33,1%
Klínískt sjúkdómshlé eftir 30 vikur <sup>a</sup>	13,1%	29,8%	36,4%	33,1%
Varanlegt sjúkdómshlé (sjúkdómshlé bæði eftir 8 og 30 vikur) <sup>a</sup>	5,3%	19,0%	24,4%	21,7%
<b>Hundraðshluti sjúklinga með slímhúðargræðslu</b>				
Slímhúðargræðsla eftir 8 vikur <sup>a</sup>	32,4%	61,2%	60,3%	60,7%
Slímhúðargræðsla eftir 30 vikur <sup>a</sup>	27,5%	48,3%	52,9%	50,6%

<sup>a</sup>  $p < 0,001$ , fyrir hvorn infliximab meðferðarhóp miðað við lyfleysu.

Verkun Remicade út 54. viku var metin í ACT 1 rannsókninni.

Eftir 54 vikur var um að ræða klíniska svörun hjá 44,9% sjúklinga í sameinaða infliximab meðferðarhópnum samanborið við 19,8% í hópnum á lyfleysumeðferð ( $p < 0,001$ ). Klínískt sjúkdómshlé og slímhúðargræðsla komu fyrir hjá herra hlutfalli sjúklinga í sameinaða infliximab meðferðarhópnum samanborið við lyfleysumeðferðarhópinn eftir 54 vikur (34,6% á móti 16,5%,  $p < 0,001$  og 46,1% á móti 18,2%,  $p < 0,001$ , fyrir hvort atriði um sig). Hlutfall sjúklinga með varanlega svörun og varanlegt sjúkdómshlé eftir 54 vikur var herra hjá sameinaða infliximab meðferðarhópnum, en hjá lyfleysumeðferðarhópnum (37,9% á móti 14,0%,  $p < 0,001$ , og 20,2% á móti 6,6%,  $p < 0,001$ , fyrir hvort atriði um sig).

Hærra hlutfall sjúklinga í sameinaða infliximab meðferðarhópnum gat hætt að nota barkstera og verið samt í klínísku sjúkdómshléi samanborið við lyfleysumeðferðarhópinn, bæði eftir 30 vikur (22,3% á móti 7,2%,  $p < 0,001$ ), sameinaðar niðurstöður úr ACT 1 og ACT 2) og eftir 54 vikur (21,0% á móti 8,9%,  $p = 0,022$ , niðurstöður úr ACT 1).

Heildargreining á niðurstöðum úr ACT 1 og ACT 2 rannsóknunum og framhaldsrannsóknnum þeirra, sem er greining frá upphafi og í 54 vikur, sýndi fækkun sjúkrahússinnlagna og skurðaðgerða sem tengdust sáraristilbólgu eftir infliximab meðferð. Marktækt færri sjúkrahússinnlagnir sem tengdust sáraristilbólgu voru hjá infliximab hópnum sem fengu 5 og 10 mg/kg en hjá lyfleysuhópnum (meðalfjöldi sjúkrahússinnlagna á hver 100 sjúklingaár: 21 og 19;  $p = 0,019$  á móti 40,  $p = 0,007$  í lyfleysuhópnum). Skurðaðgerðir sem tengdust sáraristilbólgu voru einnig færri hjá þeim sem fengu 5 og 10 mg/kg infliximab en hjá þeim sem fengu lyfleysu (meðalfjöldi skurðaðgerða á hver 100 sjúklingaár: 22 og 19,  $p = 0,145$  á móti 34;  $p = 0,022$ ).

Upplýsingar um hlutfall þátttakenda sem gengust undir ristilnám, á einhverjum tímavörðum á 54 vikna tímabili eftir fyrsta innrennsli rannsóknarlýfsins voru fengnar úr ACT 1 og ACT 2 rannsóknunum og framhaldsrannsóknunum þeirra. Færri einstaklingar gengust undir ristilnám í hópnum sem fékk 5 mg/kg infliximab (28/242 eða 11,6% [ótilgreint]) og í hópnum sem fékk 10 mg/kg infliximab (18/242 eða 7,4% [ $p = 0,011$ ]) heldur en í lyfleysuhópnum (36/244; 14,8%).

Lækkun á tíðni ristilnáms var einnig rannsökuð í annarri slembaðri, tvíblindri rannsókn (C0168Y06) á inniliggjandi sjúklingum ( $n = 45$ ) með miðlungs virka eða mjög virka sáraristilbólgu sem svöruðu ekki meðferð með barksterum sem gefnir voru í bláæð og voru því í aukinni hættu á ristilnámi. Marktækt færri ristilnám voru framkvæmd á þriggja mánaða tímabili meðan á rannsókn á innrennsli lyfjafinu stóð hjá sjúklingum sem fengu stakan skammt af infliximabi 5 mg/kg samanborið við sjúklinga sem fengu lyfleysu (29,2% á móti 66,7%,  $p = 0,017$ ).

Samkvæmt ACT 1 og ACT 2 bætti infliximab lífsgæði, staðfest með tölfræðilega marktækum bata, bæði með mælingu, IBDQ (Inflammatory Bowel Disease Questionnaire), sem var sértæk fyrir sjúkdóminn og með betri frammistöðu í almennu 36-atriða stuttkönnuninni SF-36.

### Hryggigt hjá fullorðnum

Verkun og öryggi infliximabs var metið í tveimur fjölsetra, tvíblindum, samanburðarrannsóknunum með lyfleysu hjá sjúklingum með virka hryggigt (Bath Ankylosing Spondylitis Disease Activity Index [BASDAI]) stig  $\geq 4$  og verkir í hrygg  $\geq 4$  á skalanum 1-10).

Í fyrri rannsókninni (P01522), sem var með 3 mánaða tvíblindum fasa, fengu 70 sjúklingar annaðhvort 5 mg/kg af infliximabi eða lyfleysu í viku 0, 2 og 6 (35 sjúklingar í hvorum hópi). Hjá lyfleysusjúklingunum var í viku 12 skipt yfir í infliximab 5 mg/kg á 6 vikna fresti fram að viku 54. Að loknu fyrsta ári rannsóknarinnar héldu 53 sjúklingar áfram í opinni framhaldsrannsókn til og með viku 102.

Í seinni rannsókninni (ASSERT) fengu 279 sjúklingar samkvæmt slembivali annaðhvort lyfleysu (hópur 1,  $n = 78$ ) eða 5 mg/kg infliximab (hópur 2,  $n = 201$ ) í viku 0, 2 og 6 og síðan á 6 vikna fresti til viku 24. Síðan héldu allir áfram með infliximab á 6 vikna fresti til viku 96. Hópur 1 fékk 5 mg/kg af infliximabi. Frá og með lyfjagjöfni í viku 36 fengu þeir sjúklingar í hópi 2 sem voru með BASDAI  $\geq 3$  í tveimur heimsóknum í röð, 7,5 mg/kg infliximab á 6 vikna fresti út viku 96.

Í ASSERT dró úr einkennum sjúkdómsins þegar í viku 2. Í viku 24 var fjöldi þeirra sem náði ASAS 20 (Assessment in Ankylosing Spondylitis 20) 15/78 (19%) í lyfleysuhópnum og 123/201 (61%) í hópnum sem fékk 5 mg/kg infliximab ( $p < 0,001$ ). 95 einstaklingar úr hópi 2 héldu áfram á 5 mg/kg á 6 vikna fresti. Eftir 102 vikur voru 80 einstaklingar enn á infliximab meðferð og á meðal þeirra voru 71 (89%) sem náðu ASAS 20.

Í P01522 dró einnig úr einkennum sjúkdómsins þegar í viku 2. Í viku 12 var fjöldi þeirra sem náði BASDAI 50 3/35 (9%) í lyfleysuhópnum og 20/35 (57%) í 5 mg/kg hópnum ( $p < 0,01$ ). 53 einstaklingar héldu áfram á 5 mg/kg á 6 vikna fresti. Eftir 102 vikur voru 49 einstaklingar enn á infliximab meðferð og á meðal þeirra voru 30 (61%) sem náðu BASDAI 50.

Í báðum rannsóknunum kom einnig fram marktækur bati á líkamlegri færni og lífsgæðum metið samkvæmt BASFI og líkamlegum þáttum samkvæmt SF-36.

### Sóraliðagigt hjá fullorðnum

Verkun og öryggi var metið í tveimur fjölsetra, tvíblindum samanburðarrannsóknunum við lyfleysu hjá sjúklingum með virka sóraliðagigt.

Í fyrstu klínísku rannsókninni (IMPACT) var verkun og öryggi infliximabs rannsakað hjá 104 sjúklingum með virka fjölliða sóraliðagigt. Á 16 vikna tvíblinda tímabilinu fengu sjúklingar annaðhvort 5 mg/kg af infliximabi eða lyfleysu í upphafi, og í viku 2, 6 og 14 (52 sjúklingar í hvorum hópi). Frá og með viku 16 var skipt yfir í infliximab hjá lyfleysusjúklingum og allir sjúklingarnir

fengu eftir það 5 mg/kg af infliximabi á 8 vikna fresti fram að viku 46. Eftir fyrsta ár rannsóknarinnar, héldu 78 sjúklingar áfram í opinni framlengingu á rannsókninni að viku 98.

Í annarri rannsókninni (IMPACT 2) var verkun og öryggi infliximabs rannsakað hjá 200 sjúklingum með virka fjölliða sóraliðagigt ( $\geq 5$  bólgin liðamót og  $\geq 5$  viðkvæm liðamót). Fjörutíu og sex prósent sjúklinganna héldu áfram á stöðugum skammti af metotrexati ( $\leq 25$  mg/viku). Meðan á 24 vikna tvíblindu tímabili stóð, fengu sjúklingarnir annaðhvort 5 mg/kg af infliximabi eða lyfleysu, í viku 0, 2, 6, 14 og 22 (100 sjúklingar í hvorum hóp). Eftir 16 vikur var 47 sjúklingum sem fengu lyfleysu og voru með  $< 10\%$  bata miðað við upphafsgildi bæði varðandi bólgin liðamót og viðkvæm skipt yfir í meðferð með infliximabi (early escape). Í viku 24 var skipt yfir í infliximab meðferð hjá öllum sjúklingunum í lyfleysuhópnum. Skömmtun var haldið áfram hjá öllum sjúklingunum út viku 46.

Lykilniðurstöður verkunar fyrir IMPACT og IMPACT 2 eru sýndar í töflu 9:

**Tafla 9**  
**Verkun á ACR og PASI í IMPACT og IMPACT 2**

	IMPACT			IMPACT 2*		
	Lyfleysa (vika 16)	Infliximab (vika 16)	Infliximab (vika 98)	Lyfleysa (vika 24)	Infliximab (vika 24)	Infliximab (vika 54)
Sjúklingar slembaðir	52	52	N/A <sup>a</sup>	100	100	100
ACR svörun (% sjúklinga)						
N	52	52	78	100	100	100
ACR 20 svörun*	5(10%)	34 (65%)	48 (62%)	16 (16%)	54 (54%)	53 (53%)
ACR 50 svörun*	0(0%)	24 (46%)	35 (45%)	4 (4%)	41(41%)	33 (33%)
ACR 70 svörun*	0(0%)	15 (29%)	27 (35%)	2 (2%)	27 (27%)	20 (20%)
PASI svörun (% sjúklinga) <sup>b</sup>						
N				87	83	82
PASI 75 svörun**				1 (1%)	50 (60%)	40 (48,8%)

\* ITT-greining, einstaklingar, þar sem niðurstöður vantaði voru flokkaðir eins og einstaklingar sem svöruðu ekki meðferðinni.

<sup>a</sup> Niðurstöður úr viku 98 í IMPACT fela í sér samanlögð skipti yfir í lyfleysu (combined placebo crossover) og sjúklinga sem fengu infliximab og héldu áfram í opnu framlengdu rannsókninni.

<sup>b</sup> Byggt á sjúklingum með PASI  $\geq 2,5$  sem upphafsgildi fyrir IMPACT og sjúklingum með  $\geq 3\%$  BSA sóra í upphafi í IMPACT 2.

\*\* PASI 75 svörun fyrir IMPACT ekki innifalið vegna lágs N;  $p < 0,001$  fyrir infliximab á móti lyfleysu í viku 24 í IMPACT 2.

Í IMPACT og IMPACT 2, kom klínísk svörun í ljós strax í viku 2 og viðhélst út Viku 98 í IMPACT og í viku 54 í IMPACT 2. Sýnt hefur verið fram á verkun með eða án samhliða notkunar metotrexats. Lækkun á viðmiðunargildum um útlímavirkni sem er einkennandi fyrir sóraliðagigt (svo sem fjöldi bólginna liða, fjöldi liða með verkjum/eyslum, fingurbólga og útlímavilli) sást hjá sjúklingum sem fengu infliximab.

Breytingar á röntgenmyndum voru metnar í IMPACT 2. Röntgenmynd af höndum og fótum við upphaf rannsóknar, í viku 24 og 54 var safnað saman. Infliximab meðferð dró úr framgangi skemmda í útlægum liðum í samanburði við lyfleysu, við aðalendapunkt eftir 24 vikur, mælt sem breyting frá upphafi til heildar breytingar á vdH-S (van der Heijde-Sharp) stigi (meðaltal  $\pm$  staðalfrávik var  $0,82 \pm 2,62$  í lyfleysu hópnum samanborið við  $-0,70 \pm 2,53$  í infliximab hópnum;  $p < 0,001$ ). Í infliximab hópnum, hélst meðaltal breytingar á heildar vdH-S stigi undir 0 við mælingar í viku 54.

Sjúklingar á infliximab meðferð tóku marktækum framförum í líkamlegri færni eins og það er metið með HAQ. Einnig var sýnt fram á marktæka hækkun á heilsutengdum lífsgæðum, metið út frá heildarstigum á líkamlegum og andlegum þáttum í spurningalistanum SF-36 í IMPACT 2.

### Sóri hjá fullorðnum

Verkun infliximabs var metin í tveimur fjölsetra, slembuðum, tvíblindum rannsóknum: SPIRIT og EXPRESS. Sjúklingar í báðum rannsóknum voru með skellusóra (yfirborðsflatarmál líkama [BSA]  $\geq 10\%$  og sórasvæðis og alvarleikastuðuls [PASI] skor  $\geq 12$ ). Aðalendapunkturinn í báðum rannsóknum var hlutfall sjúklinga sem náði  $\geq 75\%$  framförum á PASI eftir 10 vikur miðað við upphafsgildi.

Í SPIRIT var metin verkun á upphafsmeðferð með infliximabi hjá 249 sjúklingum með skellusóra sem höfðu áður fengið PUVA eða almenna (systemic) meðferð. Sjúklingar fengu annaðhvort 3 eða 5 mg/kg af infliximab eða lyfleysu innrennsli í viku 0, 2 og 6. Sjúklingar með PGA (physician's global assessment) skor  $\geq 3$  gátu fengið viðbótar innrennsli af sama skammti eftir 26 vikur.

Í SPIRIT var hlutfall sjúklinga sem náðu PASI 75 í 10. viku 71,7% í hópnum sem fékk 3 mg/kg af infliximabi, 87,9% í hópnum sem fékk 5 mg/kg af infliximabi og 5,9% í lyfleysuhópnum ( $p < 0,001$ ). Eftir 26 vikur, tuttugu vikum frá síðasta innleiðingarskammti, var 30% sjúklinga í hópnum sem fékk 5 mg/kg og 13,8% í hópnum sem fékk 3 mg/kg PASI 75 svarendur. Á milli vikna 6 og 26, komu einkenni sóra smám saman fram aftur með miðgildistíma að sjúkdómsbakslagi sem nam  $> 20$  vikum. Engin snögg versnun kom fram.

Í EXPRESS var metin verkun upphafs- og viðhaldsmeðferðar með infliximabi hjá 378 sjúklingum með skellusóra. Sjúklingar fengu 5 mg/kg af infliximab eða lyfleysu innrennsli í viku 0, 2 og 6 sem fylgt var eftir með viðhaldsmeðferð á 8 vikna fresti út viku 22 í lyfleysuhópnum og út viku 46 í infliximabhópnum. Eftir 24 vikur skipti lyfleysuhópurinn yfir á infliximab upphafsmeðferð (5 mg/kg) sem fylgt var eftir með infliximab viðhaldsmeðferð (5 mg/kg). Sóri í nöglum var metinn með Nail Psoriasis Severity Index (NAPSI). 71,4% sjúklinga höfðu áður fengið meðferðir með PUVA, metotrexati, ciklósporíni eða acitretíni, jafnvel þótt þeir væru ekki endilega ónæmir fyrir meðferð. Helstu niðurstöður er að finna í töflu 10. Hjá einstaklingum sem fengu infliximab meðferð, var greinanleg marktæk PASI 50 svörun við fyrstu komu (vika 2) og PASI 75 svörun í annarri komu (vika 6). Verkun var svipuð í undirhópi sjúklinga sem höfðu áður fengið almenna (systemic) meðferð samanborið við allt rannsóknarþýðið.

Tafla 10

Samantekt á PASI svörun og PGA (physician's global assessment) svörun og hlutfall sjúklinga með algjöran bata í nöglum eftir 10, 24 og 50 vikur. EXPRESS.

	Lyfleysa → Infliximab 5 mg/kg (í 24. viku)	Infliximab 5 mg/kg
<b>Vika 10</b>		
n	77	301
$\geq 90\%$ framfarir	1 (1,3%)	172 (57,1%) <sup>a</sup>
$\geq 75\%$ framfarir	2 (2,6%)	242 (80,4%) <sup>a</sup>
$\geq 50\%$ framfarir	6 (7,8%)	274 (91,0%)
PGA metið sem horfið (0) eða lágmarks (1)	3 (3,9%)	242 (82,9%) <sup>ab</sup>
PGA metið sem horfið (0), lágmarks (1), eða vægt (2)	14 (18,2%)	275 (94,2%) <sup>ab</sup>
<b>Vika 24</b>		
n	77	276
$\geq 90\%$ framfarir	1 (1,3%)	161 (58,3%) <sup>a</sup>
$\geq 75\%$ framfarir	3 (3,9%)	227 (82,2%) <sup>a</sup>
$\geq 50\%$ framfarir	5 (6,5%)	248 (89,9%)
PGA metið sem horfið (0) eða lágmarks (1)	2 (2,6%)	203 (73,6%) <sup>a</sup>
PGA metið sem horfið (0), lágmarks (1), eða vægt (2)	15 (19,5%)	246 (89,1%) <sup>a</sup>
<b>Vika 50</b>		
n	68	281
$\geq 90\%$ framfarir	34 (50,0%)	127 (45,2%)
$\geq 75\%$ framfarir	52 (76,5%)	170 (60,5%)
$\geq 50\%$ framfarir	61 (89,7%)	193 (68,7%)

PGA metið sem horfið (0) eða lágmarks (1)	46 (67,6%)	149 (53,0%)
PGA metið sem horfið (0), lágmarks (1), eða vægt (2)	59 (86,8%)	189 (67,3%)
<b>Algjör bati í nöglum<sup>c</sup></b>		
Vika 10	1/65 (1,5%)	16/235 (6,8%)
Vika 24	3/65 (4,6%)	58/223 (26,0%) <sup>a</sup>
Vika 50	27/64 (42,2%)	92/226 (40,7%)

<sup>a</sup>  $p < 0,001$ , fyrir hvern infliximab meðferðarhóp miðað við samanburðarhóp.

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

<sup>c</sup> Greining var byggð á sjúklingum með sóra í nöglum við upphaf (81,8% þátttakenda). Miðgildi NAPSI skorar við upphaf var 4,6 í infliximabhópnum og 4,3 í lyfleysuhópnum.

Sýnt var fram á marktækan bata miðað við upphafsgildi í DLQI (Dermatology Life Quality Index) ( $p < 0,001$ ) og varðandi líkamlegt og andlegt ástand samkvæmt SF 36 (Health Survey) ( $p < 0,001$  fyrir hvorn þátt).

## **Börn**

### **Crohns sjúkdómur hjá börnum (6-17 ára)**

112 sjúklingar (6-17 ára; miðgildi 13,0 ára) í REACH rannsókninni með miðlungs virkan eða mjög virkan Crohns sjúkdóm (miðgildi CDAI hjá börnum var 40) og með ófullnægjandi svörun við hefðbundinni meðferð fengu infliximab 5 mg/kg í viku 0, 2, og 6. Þess var krafist að sjúklingarnir væru á stöðugum skammti af 6-MP, AZA eða MTX (35% voru einnig á barksterum við upphaf rannsóknarinnar). Sjúklingar sem sýndu klíniska svörun í viku 10 samkvæmt rannsóknaraðilanum voru valdir með slembivali og fengu 5 mg/kg af infliximabi sem viðhaldsmeðferð annaðhvort á 8 eða 12 vikna fresti. Ef áframhaldandi svörun fékkst ekki meðan á viðhaldsmeðferðinni stóð mátti auka skammtinn (10 mg/kg) og/eða hafa styttra á milli lyfjagjafa (8 vikna fresti). Hjá 32 börnum, sem unnt var að meta var skammturinn aukinn (9 börn sem fengu viðhaldsmeðferð á 8 vikna fresti og 23 sem fengu viðhaldsmeðferð á 12 vikna fresti). Tuttugu og fjórir (75%) þessara sjúklinga sýndu aftur klíniska svörun eftir að skammturinn hafði verið aukinn.

Hlutfall þeirra sem sýndu klíniska svörun í viku 10 var 88,4% (99/112). Hlutfall þeirra sem sýndu klínískt sjúkdómshlé í viku 10 var 58,9% (66/112).

Eftir 30 vikur var hlutfall sjúklinga sem sýndu klínískt sjúkdómshlé hærra hjá þeim sem fengu viðhaldsmeðferð á 8 vikna fresti (59,6%, 31/52) en hjá þeim sem fengu viðhaldsmeðferð á 12 vikna fresti (35,3%, 18/51;  $p = 0,013$ ). Eftir 54 vikur voru tölurnar 55,8% (29/52) hjá þeim sem fengu viðhaldsmeðferð á 8 vikna fresti og 23,5% (12/51) hjá þeim sem fengu viðhaldsmeðferð á 12 vikna fresti ( $p < 0,001$ ).

Upplýsingar um fistla voru fengnar úr PCDAI skori. Hjá þeim 22 sem voru með fistla við upphaf rannsóknarinnar sýndu 63,6% (14/22) algjöra svörun við fistlum eftir 10 vikur; 59,1% (13/22) eftir 30 vikur og 68,2% (15/22) eftir 54 vikur í sameinuðum hópum þeirra sem fengu viðhaldsmeðferð á 8 vikna og 12 vikna fresti.

Auk þess komu fram tölfræðilega og klínískt marktækt bætt lífsgæði og aukin hæð, sem og marktækt minni notkun barkstera miðað við það sem sást við upphaf rannsóknarinnar.

### **Sáraristilbólga hjá börnum (6 til 17 ára)**

Öryggi og verkun infliximabs var metin í fjölsetra, slembaðri, opinni, klínískri rannsókn með samhliða hópum (rannsókn C0168T72) sem tók til 60 sjúklinga á aldrinum 6 til 17 ára (miðgildi aldurs 14,5 ára) með miðlungsvirka til mjög virka sáraristilbólgu (6 til 12 Mayo stig; undirstig í holspeglun  $\geq 2$ ) og ófullnægjandi svörun við hefðbundinni meðferð. Í upphafi fengu 53% sjúklinga ónæmismótandi lyfjameðferð (6-MP, AZA og/eða MTX) og 62% sjúklinga fengu barkstera. Heimilað var að hætta meðferð með ónæmismótandi lyfjum og barksterum eftir viku 0.

Allir sjúklingar fengu byrjunarmeðferð með 5 mg/kg af infliximabi í viku 0, 2 og 6. Sjúklingar sem svöruðu ekki meðferð með infliximabi eftir 8 vikur ( $n = 15$ ) fengu ekki frekari meðferð með lyfinu en var fylgt eftir með tilliti til öryggis. Eftir 8 vikur var 45 sjúklingum slembiraðað og fengu þeir 5 mg/kg af infliximabi til viðhaldsmeðferðar, annaðhvort á 8 eða 12 vikna fresti.



Hlutfall sjúklinga sem sýndu klínísk svörun eftir 8 vikur var 73,3% (44/60). Klínísk svörun eftir 8 vikur var svipuð hjá þeim sem fengu samhliða meðferð með ónæmismótandi lyfjum í upphafi og þeim sem fengu ekki samhliða meðferð með ónæmismótandi lyfjum í upphafi. Eftir 8 vikur náðu 33,3% (17/51) sjúklinga klínísku sjúkdómshléi samkvæmt staðli fyrir sáraristilbólgu hjá börnum (Paediatric Ulcerative Colitis Activity Index (PUCAI)).

Hlutfall sjúklinga í klínísku sjúkdómshléi eftir 54 vikur samkvæmt PUCAI stigum var 38% (8/21) hjá hópnum sem fékk viðhaldsmeðferð á 8 vikna fresti og 18% (4/22) hjá hópnum sem fékk viðhaldsmeðferð á 12 vikna fresti. Hjá sjúklingum sem fengu barkstera í upphafi og fengu ekki barkstera eftir 54 vikur var hlutfall sjúklinga í klínísku sjúkdómshléi 38,5% (5/13) hjá hópnum sem fékk viðhaldsmeðferð á 8 vikna fresti og 0% (0/13) hjá hópnum sem fékk viðhaldsmeðferð á 12. vikna fresti.

Í þessari rannsókn voru fleiri sjúklingar í 12 til 17 ára hópnum (45/60) en í 6 til 11 ára hópnum (15/60). Enda þótt of fáir sjúklingar séu í hvorum undirhóp til að hægt sé að draga óbyggjandi ályktanir varðandi áhrif aldurs, var hlutfall sjúklinga sem fengu stærri skammta eða hættu meðferð vegna ófullnægjandi verkunar hærra hjá yngri aldurshópnum.

#### Aðrar ábendingar handa börnum

Lyfjastofnun Evrópu hefur fallið frá kröfu um að lagðar verði fram niðurstöður úr rannsóknum á Remicade hjá öllum undirhópum barna við iktsýki, liðagigt hjá börnum (juvenile idiopathic arthritis), sóraliðagigt, hryggigt, sóra og Crohns sjúkdómi (sjá upplýsingar í kafla 4.2 um notkun handa börnum).

## **5.2 Lyfjahvörf**

Eitt innrennsli í æð af 1, 3, 5, 10 eða 20 mg/kg af infliximabi gaf skammtaháða hækkun á hámarksstyrk í sermi ( $C_{max}$ ) og flatarmáli undir blóðþéttiferli (AUC). Dreifingarrúmmál við jafnvægi (miðgildi  $V_d$  3,0-4,1 lítrar) var óháð skammti og sýndi að infliximab dreifist aðallega um æðakerfið. Engin tímaháð lyfjahvörf sást. Ekki er vitað hvernig brotthvarfi infliximabs er háttáð. Ekki fannst óbreytt infliximab í þvagi. Enginn meiriháttar mismunur sem tengdist aldri eða líkamsþyngd kom fram á úthreinsun eða dreifingarrúmmáli lyfsins hjá sjúklingum með iktsýki. Lyfjahvörf infliximabs hafa ekki verið rannsökuð hjá eldri sjúklingum. Engar rannsóknir hafa farið fram hjá sjúklingum með nýrna- eða lifrarsjúkdóma.

Eftir staka skammta 3, 5 eða 10 mg/kg, var miðgildi  $C_{max}$  77, 118 og 277 míkróg/ml. Miðgildi helmingunartíma þessara skammta var á bilinu 8 til 9,5 dagar. Hjá flestum sjúklinganna var infliximab mælanlegt í sermi í að minnsta kosti 8 vikur eftir ráðlagðan stakan 5 mg/kg skammt við Crohns sjúkdómi og eftir viðhaldsskammtinn við iktsýki 3 mg/kg gefinn 8. hverja viku.

Endurtekin meðferð með infliximabi (5 mg/kg í viku 0, 2 og 6 við fistilmyndandi Crohns sjúkdómi, 3 eða 10 mg/kg fjórðu eða 8. hverja viku við iktsýki) hafði í för með sér svolitla uppsöfnun infliximabs í sermi eftir annan skammtinn. Ekki sást frekari uppsöfnun sem var klínískt mikilvæg. Hjá flestum sjúklinganna með fistilmyndandi Crohns sjúkdóm var hægt að finna infliximab í sermi í 12 vikur (á bilinu 4-28 vikur).

#### *Börn*

Þýðisgreiningar á lyfjahvörfum, þar sem notaðar voru niðurstöður mælinga hjá sjúklingum á aldrinum 2 mánaða til 17 ára með sáraristilbólgu ( $n = 60$ ), Crohns sjúkdóm ( $n = 112$ ), barnaiktsýki ( $n = 117$ ) og Kawasaki sjúkdóm ( $n = 16$ ), bentu til þess að útsetning fyrir infliximabi væri ekki í línulegu samhengi við líkamsþyngd. Eftir gjöf Remicade 5 mg/kg á 8 vikna fresti var áætlað miðgildi útsetningar fyrir infliximabi við jafnvægi (flatarmál undir blóðþéttiferli við jafnvægi,  $AUC_{ss}$ ) hjá 6 ára til 17 ára börnum u.þ.b. 20% lægra en áætlað miðgildi útsetningar við jafnvægi hjá fullorðnum. Miðgildi  $AUC_{ss}$  hjá 2 ára til yngri en 6 ára börnum var áætlað u.þ.b. 40% lægra en hjá fullorðnum, enda þótt áætlað sé út frá takmörkuðum fjölda sjúklinga.

### 5.3 Forklínískar upplýsingar

Infliximab krossverkar ekki við TNF $\alpha$  í öðrum tegundum en mönnum og simpönsum. Þess vegna eru venjulegar forklínískar upplýsingar fyrir infliximab takmarkaðar. Eitrunarrannsóknir sem gerðar voru á músum með því að nota samsvarandi mótefni sem blokkar sérhæft virkni TNF $\alpha$  hjá músum, sýndi ekki fram á eitruverkun á móðurdýr, fóstureitranir eða vansköpunarvaldandi áhrif. Í rannsókn á frjósemi og almennri æxlunarstarfsemi fækkaði ungafullum músum eftir gjöf sambærilegs mótefnis. Ekki er vitað hvort það var vegna áhrifa á karlkyns og/eða kvenkyns mýs. Í 6 mánaða eitrunarrannsóknum á músum með endurteknum skömmtum, þar sem notað var sama mótefni hliðstæða gegn TNF $\alpha$  í músum, sáust kristalútfellingar á augasteinshjúpnunum hjá nokkrum karlkyns rottum. Engar sértækar augnrannsóknir hafa farið fram hjá sjúklingum til að komast að mikilvægi þessarar uppgötvunar fyrir menn.

Langtíma rannsóknir hafa ekki farið fram til að meta hugsanleg krabbameinsvaldandi áhrif infliximabs. Ekki kom fram nein aukning æxla við rannsóknir á músum sem skorti TNF $\alpha$ , þegar þær voru útsettar fyrir þekktum æxlismyndandi efnum og/eða æxlisörvandi efnum (promotors).

## 6. LYFJAGERÐARFRÆÐILEGAR UPPLÝSINGAR

### 6.1 Hjálparefni

Súkrósi  
Pólýsorbat 80  
Einbasískt natríum fosfat  
Tvíbasískt natríum fosfat

### 6.2 Ósamrýmanleiki

Ekki má blanda þessu lyfi saman við önnur lyf, því rannsóknir á ósamrýmanleika hafa ekki verið gerðar.

### 6.3 Geymsluþol

Fyrir blöndun:  
3 ár við 2°C–8°C.

Remicade má geyma við hitastig sem er að hámarki 25°C í eitt tímabil sem varir allt að 6 mánuði en ekki umfram upprunalega fyrningardagsetningu. Nýja fyrningardagsetningu skal rita á öskjuna. Eftir að Remicade hefur verið tekið úr kæli má ekki setja það aftur í kæli.

Eftir blöndun og þynningu:

Sýnt hefur verið fram á að efna- og eðlisfræðilegur notkunarstöðugleiki þynntrar lausnar sé allt að 28 dagar við 2°C-8°C og í 24 klukkustundir til viðbótar við 25°C eftir að lausnin er tekin úr kæli. Frá örverufræðilegu sjónarmiði skal gefa innrennslislausnina strax, geymslutími og ástand fyrir notkun er á ábyrgð notandans og myndi venjulega ekki vera lengri en 24 klukkustundir við 2°C-8°C, nema blöndun/þynning hafi farið fram við stýrðar og gildaðar aðstæður við smitgát.

### 6.4 Sérstakar varúðarreglur við geymslu

Geymið í kæli (2°C–8°C).

Varðandi geymsluskilyrði við allt að 25°C fyrir blöndun lyfsins, sjá kafla 6.3.

Varðandi geymsluskilyrði eftir blöndun lyfsins, sjá kafla 6.3.

## 6.5 Gerð íláts og innihald

Tegund I hettuglas úr gleri með gúmmítappa og álhettu með plasti yfir.

Remicade fæst í pakkningum með 1, 2, 3, 4 og 5 hettuglösum.

Ekki er víst að allar pakkningarstærðir séu markaðsettar.

## 6.6 Sérstakar varúðarráðstafanir við förgun og önnur meðhöndlun

1. Reiknið út skammtinn og fjölda Remicade hettuglasa sem þörf er á. Hvert Remicade hettuglas inniheldur 100 mg af infliximabi. Reiknið út heildarrúmmál af þeirri Remicade lausn sem þarf.
2. Að viðhafðri smitgát skal blanda 10 ml af vatni fyrir stungulyf í hvert Remicade hettuglas með sprautu sem er með 21 gauge (0,8 mm) eða minni nál. Fjarlægjið hettuna af hettuglasinu og þurrkið stútinn með þurrku vættri í 70% alkóhóli. Stingið sprautunálinni í miðju gúmmítappa hettuglassins og beinið vatninu meðfram hliðum þess. Hringsnúðið hettuglasinu varlega til að koma örlítilli hreyfingu á lausnina til að frostþurrkaða duftið leysist upp. Forðist langvarandi og kraftmikinn hristing. MÁ EKKI HRISTA. Ekki er óalgennt að froða myndist í lausninni við blöndun. Látið lausnina standa í 5 mínútur eftir blöndun. Lausnin á að vera litlaus eða ljósgul og ópallýsandi. Lausnin getur innihaldið hálfgegnisæjar agnir þar sem infliximab er prótein. Ekki má nota lyfið ef til staðar eru ógegnisæjar agnir, mislitun eða aðrar framandi agnir.
3. Þynnið uppleysta Remicade skammtinn í 250 ml með 9 mg/ml (0,9%) natríumklóríð innrennslislyfi, lausn. Ekki þynna uppleyst Remicade með öðru þynningarefni. Þynningin er gerð með því að fjarlægja samsvarandi rúmmál af 9 mg/ml (0,9%) natríumklóríð innrennslislyfi, lausn og rúmmál hins uppleysta Remicade skammts úr 250 ml flöskunni eða pokanum. Bætið síðan öllum uppleysta Remicade skammtinum hægt út í 250 ml flöskuna eða pokann. Blandið varlega. Þegar rúmmál er meira en 250 ml, notið annaðhvort stærri innrennslispoka (t.d. 500 ml, 1.000 ml) eða marga 250 ml innrennslispoka til að tryggja að styrkur innrennslislausnarinnar verði ekki hærrí en 4 mg/ml. Ef innrennslislausnin er geymd í kæli eftir blöndun og þynningu þarf að leyfa henni að ná jafnvægi við stofuhita að 25°C í 3 klst. áður en skref 4 (innrennslí) er hafið. Geymsla lengur en 24 klst. við 2°C-8°C á aðeins við um Remicade í pokanum.
4. Gefið innrennslíð á tíma sem er ekki styttri en ráðlagður innrennslitími (sjá kafla 4.2). Notið eingöngu innrennslissett með dauðhreinsaðri síu sem bindur prótein lítið (gatastærð 1,2 míkrometri eða minni). Þar sem ekkert rotvarnarefni er í lyfinu verður að hefja gjöf þess eins fljótt og unnt er og innan þriggja klukkustunda frá blöndun og þynningu. Ef það er ekki notað strax er geymslutími og ástand fyrir notkun á ábyrgð notandans og myndi venjulega ekki vera lengri en 24 klukkustundir við 2°C-8°C, nema blöndun/þynning hafi farið fram við stýrðar og gildaðar aðstæður við smitgát, (sjá kafla 6.3 hér fyrir ofan). Afgangslausn má ekki geyma til endurnota.
5. Engar eðlis- eða líffræðilegar rannsóknir hafa farið fram til að meta hvort gefa meg Remicade með öðrum lyfjum. Ekki má gefa Remicade samtímis öðrum innrennslislyfjum í sama innrennslissetti (intravenous line).
6. Skoða skal Remicade með tilliti til agna eða mislitunar áður en það er gefið. Ekki má nota lausnina ef ógegnisæjar agnir, mislitun eða aðrar agnir sjást.
7. Farga skal öllum lyfjaleifum og/eða úrgangi í samræmi við gildandi reglur

## 7. MARKADSLEYFISHAFI

Janssen Biologics B.V.  
Einsteinweg 101

2333 CB Leiden  
Holland.

## **8. MARKAÐSLEYFISNÚMER**

EU/1/99/116/001  
EU/1/99/116/002  
EU/1/99/116/003  
EU/1/99/116/004  
EU/1/99/116/005

## **9. DAGSETNING FYRSTU ÚTGÁFU MARKAÐSLEYFIS/ENDURNÝJUNAR MARKAÐSLEYFIS**

Dagsetning fyrstu útgáfu markaðsleyfis: 13. ágúst 1999.  
Dagsetning endurnýjunar markaðsleyfis: 2. júlí 2009.

## **10. DAGSETNING ENDURSKOÐUNAR TEXTANS**

Ítarlegar upplýsingar um lyfið eru birtar á vef Lyfjastofnunar Evrópu <http://www.ema.europa.eu>.  
Upplýsingar á íslensku eru á <http://www.serlyfjaskra.is>.

## **VIÐAUKI II**

- A. FRAMLEIÐENDUR LÍFFRÆÐILEGRA VIRKRA EFNA OG FRAMLEIÐENDUR SEM ERU ÁBYRGIR FYRIR LOKASAMÞYKKT**
- B. FORSENDUR FYRIR, EÐA TAKMARKANIR Á, AFGREIÐSLU OG NOTKUN**
- C. AÐRAR FORSENDUR OG SKILYRÐI MARKAÐSLEYFIS**
- D. FORSENDUR EÐA TAKMARKANIR ER VERÐA ÖRYGGI OG VERKUN VIÐ NOTKUN LYFSINS**

## **A. FRAMLEIÐENDUR LÍFFRÆÐILEGRA VIRKRA EFNA OG FRAMLEIÐENDUR SEM ERU ÁBYRGIR FYRIR LOKASAMÞYKKT**

### Heiti og heimilisfang framleiðenda líffræðilegra virkra efna

Janssen Biologics B.V., Einsteinweg 101 2333 CB Leiden, Holland

Janssen Biotech Inc. 200 Great Valley Parkway Malvern, Pennsylvania 19355-1307, Bandaríkin

### Heiti og heimilisfang framleiðenda sem eru ábyrgir fyrir lokasamþykkt

Janssen Biologics B.V., Einsteinweg 101 2333 CB Leiden, Holland

## **B. FORSENDUR FYRIR, EÐA TAKMARKANIR Á, AFGREIÐSLU OG NOTKUN**

Ávísun lyfsins er háð sérstökum takmörkunum (sjá viðauka I: Samantekt á eiginleikum lyfs, 4.2).

## **C. AÐRAR FORSENDUR OG SKILYRÐI MARKAÐSLEYFIS**

### **• Samantektir um öryggi lyfsins (PSUR)**

Skilyrði um hvernig leggja skal fram samantektir um öryggi lyfsins koma fram í lista yfir viðmiðunardagsetningar Evrópusambandsins (EURD lista) sem gerð er krafa um í grein 107c(7) í tilskipun 2001/83/EB og öllum síðari uppfærslum sem birtar eru í evrópsku lyfjavefgáttinni.

## **D. FORSENDUR EÐA TAKMARKANIR ER VARÐA ÖRYGGI OG VERKUN VIÐ NOTKUN LYFSINS**

### **• Áætlun um áhættustjórnun**

Markaðsleyfishafi skal sinna lyfjagátaraðgerðum sem krafist er, sem og öðrum ráðstöfunum eins og fram kemur í áætlun um áhættustjórnun í kafla 1.8.2 í markaðsleyfinu og öllum uppfærslum á áætlun um áhættustjórnun sem ákveðnar verða.

Leggja fram uppfærða áætlun um áhættustjórnun:

- Að beiðni Lyfjastofnunar Evrópu.
- Þegar áhættustjórnunarkerfinu er breytt, sérstaklega ef það gerist í kjölfar þess að nýjar upplýsingar berast sem geta leitt til mikilvægra breytinga í hlutfalli ávinnings/áhættu eða vegna þess að mikilvægur áfangi (tengdur lyfjagát eða lágmarkun áhættu) næst.
- **Viðbótaraðgerðir til að lágmarka áhættu**

Fræðsluefnið samanstendur af áminningarkorti sjúklings sem sjúklingurinn heldur. Kortið miðar að því að bæði þjóna sem áminning um að skrá dagsetningar og niðurstöður tiltekinna prófana og auðvelda sjúklingi að deila sérstökum upplýsingum með heilbrigðisstarfsmönnum sem meðhöndla sjúklinginn um áframhaldandi meðferð með lyfinu.

**Áminningarkort sjúklingsins** skal innihalda eftirfarandi lykiltríði:

- Áminning til sjúklinga um að sýna áminningarkortið öllum læknum sem meðhöndla sjúklinginn, þ.m.t við neyðartilfelli og skilaboð til læknisins að sjúklingurinn noti Remicade.
- Yfirlýsing um að skrá eigi vörumerkið og lotunúmerið.

- Ákvæði um að skrá tegund, dagsetningu og niðurstöðu berklaprófa.
- Að meðferð með Remicade getur aukið hættuna á alvarlegum sýkingum/blóðsýkingum, tækifærissýkingum, berklum, endurvakningu lifrabólgu B og BCG gegnumbrotssýkingum hjá ungbörnum sem eru útsett fyrir infliximabi í móðurkviði; og hvenær á að leita til læknis.
- Samskiptaupplýsingar læknisins sem ávísar lyfinu.

**VIÐAUKI III**  
**ÁLETRANIR OG FYLGISEDILL**



## **A. ÁLETRANIR**

## UPPLÝSINGAR SEM EIGA AÐ KOMA FRAM Á YTRI UMBÚÐUM

ASKJA

### 1. HEITI LYFS

Remicade 100 mg stofn fyrir innrennslisþykkni, lausn  
influximab

### 2. VIRK(T) EFNI

Hvert hettuglas inniheldur 100 mg af influximab.  
Eftir blöndun inniheldur einn ml 10 mg af influximab.

### 3. HJÁLPAEFNI

Hjálparefni: súkrósa, pólýsorbat 80, einbasískt natríumfosfat og tvíbasískt natríumfosfat.

### 4. LYFJAFORM OG INNIHALD

Stofn fyrir innrennslisþykkni, lausn

1 hettuglas 100 mg

2 hettuglös 100 mg

3 hettuglös 100 mg

4 hettuglös 100 mg

5 hettuglös 100 mg

### 5. AÐFERÐ VIÐ LYFJAGJÖF OG ÍKOMULEIÐ(IR)

Lesið fylgiseðilinn fyrir notkun.

Til notkunar í bláæð.

Blandið og þynnið fyrir notkun.

### 6. SÉRSTÖK VARNADARORÐ UM AÐ LYFIÐ SKULI GEYMT ÞAR SEM BÖRN HVORKI NÁ TIL NÉ SJÁ

Geymið þar sem börn hvorki ná til né sjá.

### 7. ÖNNUR SÉRSTÖK VARNADARORÐ, EF MEÐ ÞARF

### 8. FYRNINGARDAGSETNING

Fyrnist

Fyrnist, ef lyfið er ekki geymt í kæli \_\_\_\_\_

**9. SÉRSTÖK GEYMSLUSKILYRÐI**

Geymið í kæli.

Má geyma við stofuhita (allt að 25°C) einu sinni í allt að 6 mánuði, en ekki lengur en fyrningardagsetning segir til um.

**10. SÉRSTAKAR VARÚÐARRÁÐSTAFANIR VIÐ FÖRGUN LYFJALEIFA EÐA ÚRGANGS VEGNA LYFSINS ÞAR SEM VIÐ Á****11. NAFN OG HEIMILISFANG MARKAÐSLEYFISHAFA**

Janssen Biologics B.V.  
Einsteinweg 101  
2333 CB Leiden  
Holland

**12. MARKAÐSLEYFISNÚMER**

EU/1/99/116/001 1 hettuglas 100 mg  
EU/1/99/116/002 2 hettuglös 100 mg  
EU/1/99/116/003 3 hettuglös 100 mg  
EU/1/99/116/004 4 hettuglös 100 mg  
EU/1/99/116/005 5 hettuglös 100 mg

**13. LOTUNÚMER**

Lot

**14. AFGREIÐSLUTILHÖGUN****15. NOTKUNARLEIÐBEININGAR****16. UPPLÝSINGAR MEÐ BLINDRALETRI**

Fallist hefur verið á rök fyrir undanþágu frá kröfu um blindraletur.

**17. EINKVÆMT AUÐKENNI – TVÍVÍTT STRIKAMERKI**

Á pakkningunni er tvívítt strikamerki með einkvæmu auðkenni.

**18. EINKVÆMT AUÐKENNI – UPPLÝSINGAR SEM FÓLK GETUR LESIÐ**

PC  
SN  
NN

**LÁGMARKS UPPLÝSINGAR SEM SKULU KOMA FRAM Á INNRI UMBÚÐUM LÍTILLA EININGA**

**MÍÐI Á HETTUGLAS**

**1. HEITI LYFS OG ÍKOMULEIÐ(IR)**

Remicade 100 mg þykknisstofn  
influximab  
i.v.

**2. AÐFERÐ VIÐ LYFJAGJÖF**

Til notkunar í bláæð eftir að lyfið hefur verið leyst upp og þynnt

**3. FYRNINGARDAGSETNING**

EXP

**4. LOTUNÚMER**

Lot

**5. INNIHALD TILGREINT SEM ÞYNGD, RÚMMÁL EÐA FJÖLDI EININGA**

100 mg

**6. ANNAD**

## Remicade

infliximab

### Áminningarkort sjúklings

Nafn sjúklings:

Nafn læknis:

Símanúmer læknis:

Þetta áminningarkort inniheldur mikilvægar öryggisupplýsingar sem þú þarft að hafa í huga áður en þú færð lyfið Remicade og meðan á meðferð stendur.

Kortið skal sýna öllum þeim læknum sem koma að meðferðinni.

Þú skalt lesa fylgiseðil Remicade vandlega áður en þú byrjar að nota lyfið.

Dagsetning þegar Remicade meðferð hófst:

Núverandi lyfjagjöf:

Það er mikilvægt að þú og læknirinn þinn skrái sérheiti og lotunúmer lyfsins sem þér er gefið.

Þú skalt biðja lækninn um að skrá niður tegund og dagsetningu síðustu berklarannsóknar hér fyrir neðan:

Próf:

Próf:

Dagsetning:

Dagsetning:

Niðurstaða:

Niðurstaða:

Þú skalt einnig hafa lista meðferðis yfir öll önnur lyf sem þú notar í hvert skipti sem þú leitar til heilbrigðisstarfsfólks.

Listi yfir ofnæmi

Listi yfir önnur lyf

## Sýkingar

### Áður en meðferð með Remicade hefst

- Segðu læknum frá því ef þú ert með sýkingu, jafnvel þótt hún sé aðeins smávægileg
- Það er mjög mikilvægt að þú segir læknum frá því ef þú hefur einhvern tímann fengið berkla eða ef þú hefur verið í náinni snertingu við einhvern sem hefur haft berkla. Læknirinn mun rannsaka hvort þú hafir berkla. Þú skalt biðja lækninn um að skrá tegund og dagsetningu síðustu berklarannsóknar á kortið.
- Segðu læknum frá því ef þú ert með lifrabólgu B eða ef þú veist eða þig grunar að þú getir borið lifrabólgu B veiruna í þér.

### Meðan á meðferð með Remicade stendur

- Segðu læknum samstundis frá því ef þú hefur einkenni sýkingar. Einkennin geta verið hiti, þreyta, (þrálátur) hósti, mæði, þyngdartap, nætursviti, niðurgangur, sár, tannkvillar, sviðatilfinning við þvaglát eða flensulík einkenni.

### Meðganga og bólusetningar

- Ef þú fékkst Remicade á meðgöngu er mikilvægt að þú upplýsir lækni barnsins um það áður en barnið fær einhverja bólusetningu. Barnið á ekki að fá bólusetningu með lifandi bóluefnum svo sem BCG (notað til að koma í veg fyrir berkla) í 6 mánuði frá fæðingu.

Hafðu kortið meðferðis í 4 mánuði eftir að þú fékkst síðast Remicade skammt, eða við þungun í allt að 6 mánuði eftir fæðingu barnsins. Aukaverkanir geta komið fram löngu eftir að þú færð síðasta skammtinn af Remicade.

## **B. FYLGISEDILL**

## Fylgiseðill: Upplýsingar fyrir notanda lyfsins

### Remicade 100 mg stofn fyrir innrennslisþykkni, lausn infliximab

#### Lesið allan fylgiseðilinn vandlega áður en byrjað er að taka lyfið. Í honum eru mikilvægar upplýsingar.

- Geymið fylgiseðilinn. Nauðsynlegt getur verið að lesa hann síðar.
- Læknirinn mun einnig afhenda þér áminningarkort sem inniheldur mikilvægar upplýsingar sem þú þarft að vita áður en og á meðan meðferð með Remicade stendur.
- Leitið til læknisins ef þörf er á frekari upplýsingum.
- Þessu lyfi hefur verið ávísað til persónulegra nota. Ekki má gefa það öðrum. Það getur valdið þeim skaða, jafnvel þótt um sömu sjúkdómseinkenni sé að ræða.
- Látið lækninn vita um allar aukaverkanir. Þetta gildir einnig um aukaverkanir sem ekki er minnst á í þessum fylgiseðli. Sjá kafla 4.

#### Í fylgiseðlinum eru eftirfarandi kaflar:

1. Upplýsingar um Remicade og við hverju það er notað
2. Áður en byrjað er að nota Remicade
3. Hvernig gefa á Remicade
4. Hugsanlegar aukaverkanir
5. Hvernig geyma á Remicade
6. Pakkningar og aðrar upplýsingar

#### 1. Upplýsingar um Remicade og við hverju það er notað

Remicade inniheldur virka efnið infliximab. Infliximab er einstofna mótefni - próteintegund sem binst tilteknu markefni í líkamanum sem kallast TNF (tumour necrosis factor) alpha.

Remicade tilheyrir flokki lyfja sem kallast TNF-hemlar. Það er notað hjá fullorðnum gegn eftirfarandi bólgusjúkdómum:

- Iktsýki
- Sóraliðagigt
- Hryggikt
- Sóra

Remicade er einnig notað hjá fullorðnum og börnum, 6 ára og eldri við:

- Crohns sjúkdómi
- Sáraristilbólgu

Remicade verkar með því að bindast sértækt TNF alpha og hamla virkni þess. TNF alpha tekur þátt í bólguferli líkamans þannig að með því að hamla það getur dregið úr bólgu í líkamanum.

#### Iktsýki

Iktsýki er bólgusjúkdómur í liðum. Ef þú ert með virka iktsýki, munt þú fyrst fá önnur lyf. Ef þessi lyf virka ekki nægilega vel mun þér verða gefið Remicade samtímis lyfi sem kallast metotrexat til að:

- Draga úr einkennum sjúkdómsins.
- Hægja á skemmdum í liðum.
- Bæta líkamlega færni þína.

#### Sóraliðagigt

Sóraliðagigt er bólgusjúkdómur í liðum og yfirleitt fylgir henni sóri. Ef þú ert með virka sóraliðagigt, munt þú fyrst fá önnur lyf. Ef þessi lyf virka ekki nægilega vel, mun þér verða gefið Remicade til að:

- Draga úr einkennum sjúkdómsins.



- Hægja á skemmdum í liðum.
- Bæta líkamlega færni þína.

### Hryggikt

Hryggikt er bólgusjúkdómur í hryggnum. Ef þú ert með hryggikt, munt þú fyrst fá önnur lyf. Ef þessi lyf virka ekki nægilega vel, mun þér verða gefið Remicade til að:

- Draga úr einkennum sjúkdómsins.
- Bæta líkamlega færni þína.

### Sóri

Sóri er bólgusjúkdómur í húð. Ef þú ert með meðal mikinn eða alvarlegan skellusóra, munt þú fyrst fá önnur lyf eða aðra meðferð, t.d. ljósameðferð. Ef þessi lyf eða meðferðir virka ekki nægilega vel, mun þér verða gefið Remicade til að draga úr einkennum sjúkdómsins.

### Sáraristilbólga

Sáraristilbólga er bólgusjúkdómur í þörmum. Ef þú ert með sáraristilbólgu, munt þú fyrst fá önnur lyf. Ef þessi lyf virka ekki nægilega vel, mun þér verða gefið Remicade til meðferðar á sjúkdómnum.

### Crohns sjúkdómur

Crohns sjúkdómur er bólgusjúkdómur í þörmum. Ef þú ert með Crohns sjúkdóm, munt þú fyrst fá önnur lyf. Ef þessi lyf virka ekki nægilega vel, mun þér verða gefið Remicade til að:

- Meðhöndla virkan Crohns sjúkdóm
- Draga úr fjölda óeðlilegra opnana í gegnum húð frá þörmum (fistlar) sem ekki hefur tekist að lækna með öðrum lyfjum eða skurðaðgerð.

## 2. Áður en byrjað er að nota Remicade

### Ekki má nota Remicade:

- Ef um er að ræða ofnæmi fyrir infliximabi eða einhverju öðru innihaldsefni Remicade (talin upp í kafla 6).
- Ef þú ert með ofnæmi fyrir músapróteini.
- Ef þú ert með berkla eða aðra alvarlega sýkingu eins og lungnabólgu eða blóðsýkingu.
- Ef þú ert með í meðallagi alvarlega eða alvarlega hjartabilun.

Þú mátt ekki nota Remicade ef eitthvað af ofangreindu á við um þig. Ef þú ert í vafa skaltu ráðfæra þig við lækinn áður en þér er gefið Remicade.

### Varnaðarorð og varúðarreglur

Leitið ráða hjá læknum áður en þér er gefið Remicade eða meðan á meðferð stendur ef þú hefur:

#### Fengið meðferð með Remicade áður

- Segðu læknum frá því ef þú hefur áður fengið meðferð með Remicade og ert að hefja meðferð með Remicade á ný.

Ef lengra en 16 vikna hlé hefur verið gert á Remicade meðferð er meiri hættu á ofnæmisviðbrögðum þegar meðferð hefst aftur.

#### Sýkingar

- Segðu læknum frá því áður en þér er gefið Remicade ef þú ert með sýkingu, jafnvel þótt hún sé smávægileg.
- Segðu læknum frá því áður en þér er gefið Remicade ef þú hefur einhvern tímann búið á eða ferðast til svæða þar sem sýkingar sem kallast váfumygla (histoplasmosis), þekjumygla (coccidioomycosis) eða sprotamygla (blastomycosis) eru algengar. Þessar sýkingar eru af völdum ákveðinna tegunda af sveppum sem geta sýkt lungun eða aðra líkamshluta.

- Þú ert í meiri hættu á að fá sýkingar meðan á meðferð með Remicade stendur. Ef þú ert 65 ára eða eldri ertu í meiri hættu.
- Þessar sýkingar geta verið alvarlegar, þar á meðal berklar, sýkingar af völdum veira, sveppa, baktería, eða annara lífvera í umhverfinu og blóðsýking sem getur verið lífshættuleg.

Segðu læknum samstundis frá því ef þú færð einkenni sýkingar meðan á meðferð með Remicade stendur. Einkennin geta verið hiti, hósti, flensulík einkenni, vanlíðan, rauð eða heit húð, sár eða tannvandamál. Læknirinn gæti ráðlagt að Remicade meðferð verði stöðvuð tímabundið.

#### Berklar

- Það er mjög mikilvægt að þú segir læknum frá því ef þú hefur einhvern tímann fengið berkla eða verið í návist við einhvern sem hefur haft berkla.
- Læknirinn mun rannsaka hvort þú hafir berkla. Greint hefur verið frá berklatilfellum hjá sjúklingum sem fá meðferð með Remicade og jafnvel hjá sjúklingum sem þegar hafa fengið lyfjameðferð við berklum. Læknirinn mun skrá rannsóknirnar á áminningarkortið þitt.
- Ef læknirinn telur þig vera í hættu á að fá berkla getur verið að þú fái lyf gegn berklum áður en þér er gefið Remicade.

Segðu læknum samstundis frá því ef þú færð einkenni berkla meðan á meðferð með Remicade stendur. Einkennin geta verið þrálátur hósti, þyngdartap, þreyta, hiti, nætursviti.

#### Lifrabólgu B veira

- Segðu læknum frá því áður en þér er gefið Remicade ef þú ert með eða hefur fengið lifrabólgu B veirusýkingu áður.
- Segðu læknum frá því ef þú telur þig vera í hættu á að smitast af lifrabólgu B veiru.
- Læknirinn á að rannsaka hvort þú sért með lifrabólgu B smit.
- Meðferð með TNF-hemlum eins og Remicade getur valdið endurvirkjun lifrabólgu B veirunnar hjá sjúklingum sem bera hana í sér og getur verið lífshættuleg í sumum tilvikum.

#### Hjartasjúkdómar

- Segðu læknum frá því ef þú ert með hjartasjúkdóm, t.d. væga hjartabilun.
- Læknirinn mun fylgjast náið með hjartanu þínu.

Segðu læknum samstundis frá því ef þú færð ný einkenni eða versnun einkenna hjartabilunar meðan á meðferð með Remicade stendur. Einkennin geta verið mæði eða bjúgur á fótum.

#### Krabbamein og eítillæxli

- Segðu læknum frá því áður en þér er gefið Remicade ef þú ert með eða hefur fengið eítillæxli (tegund krabbameins í blóði) eða annað krabbamein.
- Sjúklingar með alvarlega iktsýki, sem hafa haft sjúkdóminn í langan tíma, geta verið í meiri hættu á að fá eítillæxli.
- Börn og fullorðnir sem nota Remicade geta verið í aukinni hættu á að fá eítillæxli eða annað krabbamein.
- Sumir sjúklingar sem hafa fengið TNF-hemla, þar með talið Remicade, hafa fengið sjaldgæfa tegund af T-frumu eítillæxli í lifur og milta (hepatosplenic T-cell lymphoma). Af þessum sjúklingum voru flestir unglingsstrákar eða ungir karlmenn og voru flestir þeirra annaðhvort með Crohns sjúkdóm eða sáraristilbólgu. Þessi tegund krabbameins leiddi yfirleitt til dauða. Nánast allir þessir sjúklingar höfðu einnig fengið lyf sem innihalda azatíóprín eða 6-merkaptópúrín til viðbótar TNF-hemlum.
- Sumir sjúklingar sem hafa fengið meðferð með infliximab hafa fengið ákveðnar tegundir af húðkrabbameini. Látið lækninn vita ef einhverjar breytingar verða á húðinni eða ef óeðlilegur vöxtur verður í húð meðan á meðferð stendur eða eftir meðferð.
- Sumar konur með iktsýki sem hafa fengið meðferð með Remicade hafa fengið leghálskrabbamein. Læknirinn getur ráðlagt konum sem fá Remicade, þ. á m. þeim sem eru eldri en 60 ára, að fara reglulega í skimun fyrir leghálskrabbameini.

### Lungnasjúkdómar eða stórreykingarfólk

- Segðu læknum frá því áður en þér er gefið Remicade ef þú ert með lungnasjúkdóm sem kallast langvinn lungnateppa eða ef þú reykir mikið.
- Sjúklingar með langvinna lungnateppu og sjúklingar sem reykja mikið geta verið í aukinni hættu á að fá krabbamein meðan á Remicade meðferð stendur.

### Taugasjúkdómar

- Segðu læknum frá því ef þú ert með eða hefur áður haft sjúkdóm sem hefur áhrif á taugakerfið áður en þér er gefið Remicade. T.d. mænisigg, heilkenni bráðrar fjóltaugabólgu (Guillian-Barré heilkenni), ef þú færð flog eða hefur verið greind/ur með sjóntaugarbólgu.

Segðu læknum strax frá því ef þú færð einkenni taugasjúkdóms meðan á meðferð með Remicade stendur. Einkenni geta verið breytingar á sjón, máttleysi í handleggjum eða fótleggjum, doði eða tilfinningaleysi einhvers staðar í líkamanum.

### Óeðlileg op á húðinni

- Segðu læknum frá því ef þú ert með óeðlileg op á húðinni (fistla) áður en þér er gefið Remicade.

### Bólusetningar

- Segðu læknum frá því ef þú hefur nýlega verið bólusettt/ur eða ef fyrirhugað er að bólusetja þig á næstunni.
- Þú átt að fá ráðlagðar bólusetningar áður en meðferð með Remicade er hafin. Þú mátt fá sumar bólusetningar meðan á meðferð með Remicade stendur en þú mátt ekki fá lifandi bóluefni (bóluefni sem innihalda lifandi en veiklaðan sýkingavald) meðan þú notar Remicade því það getur valdið sýkingum.
- Ef þú fékkst Remicade meðan þú varst þunguð, getur barnið þitt verið í meiri hættu á að fá sýkingu vegna lifandi bóluefnis í allt að sex mánuði eftir fæðingu. Það er mikilvægt að þú látir lækni barnsins þíns og annað heilbrigðisstarfsfólk vita að þú notir Remicade svo hægt sé að ákveða hvenær barnið eigi að fá bóluefni, þ. á m. lifandi bóluefni svo sem BCG (notað til að koma í veg fyrir berkla). Sjá frekari upplýsingar í kaflanum um meðgöngu og brjóstagjöf.

### Sýkingavaldar ætlaðir til meðferðar

- Segðu læknum frá því ef þú hefur nýlega fengið meðferð með sýkingavaldi sem ætlaður er til meðferðar eða ef fyrirhugað er að þú fái meðferð með sýkingavaldi ætluðum til meðferðar á næstunni (svo sem BCG ídreypingarvökva fyrir þvagblöðru til meðferðar við krabbameini).

### Aðgerðir eða tannaðgerðir

- Segðu læknum frá því ef þú ert á leiðinni í aðgerð eða aðgerð á tönnum.
- Segðu skurðlæknum eða tannlæknum að þú sért í meðferð með Remicade og sýndu þeim áminningarkortið.

### Liffrarsjúkdómar

- Dæmi eru um að sjúklingar sem fá Remicade hafi fengið alvarlega liffrarsjúkdóma. Segðu læknum frá ef þú færð einkenni liffrarsjúkdóma meðan á meðferð með Remicade stendur. Einkennin geta verið að húð og augu gulna, þvag verður dökkbrúnt, þú færð verk eða þrota ofarlega til hægri á kvið, liðverki, húðútbrot eða hita.

### Lág blóðgildi

- Dæmi eru um að hjá sjúklingum sem fá Remicade framleiði líkaminn ekki nægjanlegt magn af blóðfrumum sem hjálpa til við að vinna á sýkingum eða stöðva blæðingu.

Segðu læknum samstundis frá ef þú færð einkenni lágra blóðgilda meðan á meðferð með Remicade stendur. Einkennin geta verið þrálátur hiti, blæðing eða marblettir, litlir rauðir eða purpurarauðir blettir af völdum blæðinga undir húð eða fölvi.

#### Ónæmiskerfi

- Sumir sjúklingar sem fá Remicade hafa fengið einkenni sjúkdóms í ónæmiskerfi sem kallast rauðir úlfar.

Segðu læknum samstundis frá ef þú færð einkenni rauðra úlfa meðan á meðferð með Remicade stendur. Einkennin geta verið liðverkir eða útbrot á kinnum eða handleggjum sem eru viðkvæmir fyrir sólarljósi.

#### **Börn og unglingar**

Upplýsingarnar hér fyrir ofan eiga einnig við um börn og unglinga. Til viðbótar:

- Dæmi eru um að börn og unglingar sem hafa fengið TNF-hemla eins og Remicade hafi fengið krabbamein, m.a. sjaldgæfar tegundir, sem stundum hefur leitt til dauða.
- Fleiri börn sem fengu Remicade fengu sýkingar borið saman við fullorðna.
- Börn eiga að hafa fengið ráðlagðar bólusetningar áður en meðferð með Remicade hefst. Börn mega fá sum bóluefni meðan á meðferð með Remicade stendur en þau eiga ekki að fá lifandi bóluefni á meðan Remicade er notað.

Ef þú ert ekki viss um hvort eitthvað af ofangreindu á við um þig skaltu ræða við lækinn áður en þér er gefið Remicade.

#### **Notkun annarra lyfja samhliða Remicade**

Sjúklingar með bólgusjúkdóma eru yfirleitt nú þegar að taka lyf við sjúkdómnum. Þessi lyf geta valdið aukaverkunum. Læknirinn mun ráðleggja þér hvaða lyf þú átt að halda áfram að taka á meðan þú notar Remicade.

Látið lækinn vita um öll önnur lyf sem eru notuð, hafa nýlega verið notuð eða kynnu að verða notuð, þ.m.t. öll önnur lyf sem notuð eru til meðferðar við Crohns sjúkdómi, sáraristilbólgu, iktsýki, hryggikt, sóraliðagigt eða sóra eða lyf sem fengin eru án lyfseðils, eins og vítamín og náttúrulyf.

Þú skalt sérstaklega láta lækinn vita ef þú tekur einhver eftirtalinna lyfja:

- Lyf sem hafa áhrif á ónæmiskerfið
- Kineret (anakinra). Remicade og Kineret skal ekki nota samtímis
- Orenca (abatacept). Remicade og Orenca skal ekki nota samtímis.

Meðan á meðferð með Remicade stendur má ekki bólusetja þig með lifandi bóluefnum. Ef þú fékkst Remicade á meðgöngu skaltu upplýsa lækni barnsins og aðra heilbrigðisstarfsmenn sem annast barnið þitt um að þú hafir fengið Remicade áður en barnið fær einhverja bólusetningu.

Ef þú ert ekki viss um hvort eitthvað af ofantöldu á við um þig skaltu ræða við lækinn áður en þér er gefið Remicade.

#### **Meðganga, brjóstagið og frjósemi**

- Við meðgöngu, brjóstagið, grun um þungun eða ef þungun er fyrirhuguð skal leita ráða hjá læknum áður en lyfið er notað. Remicade á aðeins að nota á meðgöngu ef læknirinn telur að það sé nauðsynlegt fyrir þig.
- Þú skalt forðast að verða þunguð meðan á meðferð með Remicade stendur og í 6 mánuði eftir að meðferð lýkur. Þú skalt ræða notkun getnaðarvarna á þessu tímabili við lækinn.
- Þú skalt ekki hafa barn á brjósti á meðan meðferð með Remicade stendur og ekki í 6 mánuði eftir að meðferð lýkur.
- Ef þú fékkst Remicade meðan þú varst þunguð, getur barnið þitt verið í meiri hættu á að fá sýkingu.
- Það er mikilvægt að þú látir lækni barnsins þíns og annað heilbrigðisstarfsfólk vita að þú notir Remicade áður en barnið þitt fær einhverja bólusetningu. Ef þú fékkst Remicade á meðgöngu

getur BCG bóluefni (notað til að koma í veg fyrir berkla) sem barn þitt fær innan 6 mánaða eftir fæðingu orsakað sýkingar með alvarlegum fylgikvillum, þ. á m. dauða. Ekki má að gefa barninu lifandi bóluefni svo sem BCG í 6 mánuði frá fæðingu. Sjá kaflann um bólusetningu fyrir frekari upplýsingar.

- Greint hefur verið frá alvarlegri fækkun hvíttra blóðkorna hjá ungbörnum kvenna sem hafa fengið Remicade á meðgöngu. Hafðu tafarlaust samband við lækni barnsins ef barnið þitt fær síendurtekin hitaköst eða sýkingar.

### Akstur og notkun véla

Ekki er talið líklegt að Remicade hafi áhrif á hæfni til aksturs eða notkun tækja og véla. Ef þú finnur fyrir þreytu, sundli eða þér líður illa eftir að hafa fengið Remicade, ættir þú hvorki að aka né stjórna tækjum og vélum.

### Remicade inniheldur natríum

Remicade inniheldur minna en 1 mmól (23 mg) af natríum í hverjum skammti, þ.e.a.s. er sem næst natríumlaust. Hinsvegar, áður en þér er gefið Remicade er það blandað með lausn sem inniheldur natríum. Ræddu við lækinn ef þú ert á saltskertu mataræði.

## 3. Hvernig gefa á Remicade

### Iktsýki

Venjulegur skammtur er 3 mg fyrir hvert kg líkamsþyngdar.

### Sóraliðagigt, hryggikt (Bechterews sjúkdómur), sóri, sáraristilbólga og Crohns sjúkdómur

Venjulegur skammtur er 5 mg fyrir hvert kg líkamsþyngdar.

### Hvernig Remicade er gefið

- Læknir eða hjúkrunarfræðingur mun gefa þér Remicade.
- Læknirinn eða hjúkrunarfræðingurinn mun blanda innrennslislyfið.
- Lyfið er gefið með innrennsli (dreypi) (á 2 klukkustundum) í bláæð, venjulega í handlegginn. Eftir þriðju meðferðina gæti læknirinn ákveðið að gefa þér Remicade skammtinn á einni klukkustund.
- Fylgst verður með þér á meðan þér er gefið Remicade og einnig í 1-2 klukkustundir á eftir.

### Hversu mikið Remicade er gefið

- Læknirinn mun ákveða skammtastærð og hve oft þú átt að fá Remicade. Það ræðst af sjúkdómnum, þyngd og hve vel þú svarar meðferð með Remicade.
- Taflan hér fyrir neðan sýnir hve oft lyfið er venjulega gefið eftir fyrsta skammt.

2. skammtur	2 vikum eftir 1. skammt
3. skammtur	6 vikum eftir 1. skammt
Áframhaldandi skömmtun	Á 6-8 vikna fresti, fer eftir sjúkdómnum

### Notkun handa börnum og unglíngum

Remicade skal eingöngu gefa börnum ef þau eru í meðferð við Crohns sjúkdómi eða sáraristilbólgu. Börnin verða að vera 6 ára eða eldri.

### Ef þér er gefið of mikið Remicade

Þar sem lyfið er gefið af lækni eða hjúkrunarfræðingi er ólíklegt að þér sé gefið of mikið. Engar aukaverkanir eru þekktar eftir of stóran skammt af Remicade.

### Ef þú gleymir eða missir af Remicade gjöf

Ef þú gleymir eða missir af Remicade gjöf skaltu panta annan tíma um leið og þú getur.

Leitið til læknisins ef þörf er á frekari upplýsingum um notkun lyfsins.

#### 4. Hugsanlegar aukaverkanir

Eins og við á um öll lyf getur þetta lyf valdið aukaverkunum en það gerist þó ekki hjá öllum. Flestar aukaverkanirnar eru vægar eða miðlungs alvarlegar. Hins vegar geta sumir sjúklingar fengið alvarlegar aukaverkanir sem þarfnast meðhöndlunar. Aukaverkanir geta einnig komið fram eftir að meðferð með Remicade er hætt.

##### Láttu lækninn strax vita ef þú verður var/vör við eftirfarandi:

- **Ofnæmiseinkenni** eins og bjúgur í andliti, vörum, munnni eða hálsi sem getur valdið því að erfitt er að kyngja eða anda, húðútbrot, ofsakláði, bjúgur á höndum, fótum eða ökklum. Sum þessara einkenna geta verið alvarleg eða lífshættuleg. Ofnæmisviðbrögð geta komið fram innan við 2 klukkustundum frá lyfjagjöf eða síðar. Fleiri einkenni ofnæmisviðbragða geta komið fram allt að 12 dögum frá lyfjagjöf m.a. vöðvaverkir, hiti, verkir í liðum eða kjálka, óþægindi í hálsi eða höfuðverkur.
- **Einkenni hjartasjúkdóms** svo sem óþægindi fyrir brjósti, verkur í handlegg, verkur í maga, mæði, kvíði, vægur svimi, svimi, yfirlið, svitamyndun, ógleði, uppköst, flökt eða sláttur í brjósti, hraður eða hægur hjartsláttur og bjúgur á fótum.
- **Einkenni sýkingar (þ.m.t. berklar)** svo sem hiti, þreytutilfinning, hósti sem getur verið þrálátur, mæði, flensulík einkenni, þyngdartap, nætursviti, niðurgangur, sár, uppsafnaður gröftur í meltingarvegi eða í kringum endaparm (ígerð), tannsjúkdómar eða sviðatilfinning við þvaglát.
- **Möguleg ummerki krabbameins** þ.m.t. en ekki takmarkað við þrota í eitlum, þyngdartap, hita, óvenjulega hnúta í húð, breytingar á fæðingarblettum eða húðlit eða óvenjulegar blæðingar úr leggöngum.
- **Einkenni lungnasjúkdóms** svo sem hósti, öndunarerfiðleikar eða þyngsli fyrir brjósti.
- **Einkenni taugasjúkdóms (þ.m.t. augnkvillar)** svo sem einkenni heilablóðfalls (skyndilegur doði eða máttleysi í andliti, handlegg eða fótlegg, einkum öðrum megin í líkamanum; skyndileg ringlun, erfiðleikar við að tala eða skilja, erfiðleikar við að sjá með öðru eða báðum augum, erfiðleikar með gang, sundl, jafnvægisleysi eða samhæfingarleysi eða slæmur höfuðverkur), flog, náladofi/doði einhvers staðar í líkamanum, máttleysi í höndum eða fótum, sjóntruflanir eins og tvísýni eða önnur sjónvandamál.
- **Einkenni lifrarsjúkdóms** (þ.m.t. lifrabólgu B sýking þegar þú hefur áður fengið lifrabólgu B) eins og gulnun húðar eða augna, dökkbrúnt þvag, verkur eða þroti í efri hluta kviðar, liðverkir, húðútbrot eða hiti.
- **Einkenni ónæmissjúkdóms** eins og liðverkir eða útbrot á vöngum eða handleggjum sem eru viðkvæm fyrir sólarljósi (rauðir úlfar) eða hósti, mæði, hiti eða húðútbrot (sarklíki).
- **Einkenni lágra blóðgilda** eins og þrálátur hiti, blæðing, marblettir, litlir rauðir eða purpurarauðir blettir undir húð eða fólvi.
- **Einkenni alvarlegra húðvandamála** eins og rauðleitir blettir sem líkjast skotskífu eða hringlaga flekkir oft með blöðrum fyrir miðju á bolnum, stór svæði með húðflögnun, sár í munnni, hálsi, nefi, kynfærum og augum eða litlir graftarfylltir hnúðar sem geta breiðst út um allan líkamann. Hiti getur fylgt þessum viðbrögðum í húð.

Hafðu strax samband við lækninn ef þú finnur fyrir einhverju af ofantöldu.

Eftirfarandi aukaverkanir hafa komið fram við notkun Remicade:

##### Mjög algengar (geta komið fyrir hjá fleiri en 1 af hverjum 10 einstaklingum)

- Kviðverkur, ógleði
- Veirusýkingar t.d. herpes eða flensa
- Sýkingar í efri öndunarvegi svo sem skútabólga
- Höfuðverkur
- Aukaverkanir tengdar innrennslisgjöf
- Verkur.

### **Algengar (geta komið fyrir hjá allt að 1 af hverjum 10 einstaklingum)**

- Breytingar á starfsemi lifrar, aukning lifrarendsímna (kemur fram í blóðprufum)
- Sýkingar í lungum eða brjósti t.d. berkjubólga eða lungnabólga
- Erfiðleikar eða sársauki við öndun, brjóstverkur
- Blæðingar í maga eða þörmum, niðurgangur, meltingartruflanir, brjóstsviði, hægðatregða
- Ofsakláði, kláðaútbrot eða húðþurrkur
- Jafnvægistruflanir eða sundl
- Hiti, aukin svitamyndun
- Blóðrásarkvillar, t.d. lágur eða hár blóðþrýstingur
- Marblettir, hitakóf eða blóðnasir, heit og rjóð húð
- Þreyta eða slappleiki
- Bakteríusýkingar t.d. blóðsýking, ígerð eða sýking í húð (húðnetjubólga)
- Sveppasýking í húð
- Blóðsjúkdómar, t.d. blóðleysi eða of fá hvít blóðkorn
- Eitlastækkanir
- Þunglyndi, erfiðleikar með svefn
- Augnkvillar þ.á m. roði í augum og sýkingar
- Hraður hjartsláttur eða hjartsláttarónot
- Liðverkir, vöðvaverkir eða bakverkir
- Sýkingar í þvaggfærum
- Sóri, húðvandamál t.d. exem og hárlós
- Einkenni á stungustað, t.d. verkur, bólga, roði eða kláði
- Kuldahrollur, vökvasöfnun undir húð sem orsakar þrota
- Dofi eða náladofi.

### **Sjaldgæfar (geta komið fyrir hjá allt að 1 af hverjum 100 einstaklingum)**

- Minnkað blóðflæði, þroti í æðum
- Uppsöfnun á blóði utan við æðar (margúll) eða mar
- Húðvandamál t.d. blóðrur, vörtur, óeðlilegur húðlitur eða mislitun húðar, þroti á vörum, þykkun húðar eða rauð, hreistrótt og flagnandi húð
- Alvarleg ofnæmisviðbrögð (t.d. bráðaofnæmi), ónæmissjúkdómur sem kallast rauðir úlfar, ofnæmisviðbrögð við framandi próteinum
- Sár gróa hægar
- Lifrar- eða gallblöðrubólga, lifrarskemmdir
- Gleymaska, skapstyggi, ringlun, taugaóstyrkur
- Augnvandamál, þ.á m. þokusýn eða sjónskerðing, þrútin augu, vogrís
- Nýtilkomin eða versnandi hjartabilun, hægur hjartsláttur
- Yfirlið
- Krampar, taugavandamál
- Gat á þörmum eða þarmastífla, kviðverkir eða krampar
- Brisbólga
- Sveppasýkingar, t.d. hvítsveppasýking eða sveppasýking í nöglum
- Lungnavandamál (t.d. bjúgur)
- Vökvasöfnun umhverfis lungu (í fleiðruholi)
- Þrenging í loftvegum lungna sem veldur öndunarerfiðleikum
- Bólga í himnu innan í lungum sem veldur stingandi verkjum sem versna við öndun (fleiðrubólga)
- Berklar
- Sýkingar í nýrum
- Fækkun blóðflagna, offjölgun hvítra blóðkorna
- Leggangasýkingar
- Niðurstöður úr blóðrannsóknnum sem sýna mótefni gegn eigin líkama
- Breyting á magni kólesteróls og fitu í blóði.

### **Mjög sjaldgæfar (geta komið fyrir hjá allt að 1 af hverjum 1.000 einstaklingum)**

- Krabbamein í blóði (eítillæxli)
- Blóðið flytur ekki nægjanlegt súrefni um líkamann, blóðrásarkvillar t.d. þrenging æða
- Heilahimnubólga
- Sýkingar vegna veiklaðs ónæmiskerfis
- Lifrabólga B ef þú hefur áður verið með lifrabólgu B
- Bólga í lifur af völdum ónæmiskerfis (sjálfsnæmislifrabólga)
- Lifrarsjúkdómur sem veldur gulnun húðar og augna (gula)
- Óeðlilegur þroti eða vöxtur í vefjum
- Alvarleg ofnæmisviðbrögð sem geta leitt til meðvitundarleysis og gætu verið lífshættuleg (bráðaofnæmislost)
- Bólga í smáum æðum (æðabólga)
- Ónæmissjúkdómar sem geta haft áhrif á lungu, húð og eitla (t.d. sarklíki)
- Uppsöfnun ónæmisfrumna af völdum ónæmissvars (hnúðótt útbrot)
- Sinnu- og geðbrigðaleysi
- Alvarleg húðvandamál svo sem drep í húðþekju, Stevens-Johnson heilkenni og bráð útbreidd graftarúþot
- Önnur húðvandamál eins og regnbogaróðasótt, húðskæningsviðbrögð (rauð-purpuralituð húðútbrot með kláða og/eða grá-hvítar þráðlaga línur í slímhimnum), blóðrur og húðflögnum eða graftarkýli (kýlasótt)
- Alvarlegir taugasjúkdómar, t.d. þverrofsmænubólga, sjúkdómur sem líkist mænisiggi, sjóntaugarbólga, heilkenni bráðrar fjöldaugarbólgu (Guillain-Barré heilkenni)
- Bólga í auga sem getur valdið sjónbreytingum þ.m.t. blindu
- Vökvasöfnun í gollurshúsi
- Alvarlegir lungnasjúkdómar (t.d. millivefslungnasjúkdómur)
- Sortuæxli (tegund húðkrabbameins)
- Leghálskrabbamein
- Lág blóðgildi, þ. á m. veruleg fækkun hvítra blóðkorna
- Litlir rauðir eða purpurarauðir blettir af völdum blæðinga undir húð
- Óeðlileg blóðgildi próteins sem kallast magnaþáttur og er hluti ónæmiskerfisins.

### **Tíðni ekki þekkt: Ekki hægt að áætla tíðni út frá fyrirbyggjandi gögnum**

- Krabbamein hjá börnum og fullorðnum
- Sjaldgæft blóðkrabbamein sem leggst aðallega á unglingsdrenge eða unga karlmenn (T-frumu eítillæxli í lifur og milta)
- Lifrabíllun
- Bjálkakrabbamein (tegund húðkrabbameins (Merkel cell carcinoma))
- Kaposi-sarkmein, mjög sjaldgæft krabbamein tengt sýkingu af völdum manna-herpesveiru 8. Kaposi-sarkmein kemur oftast fram sem fjólubláar húðskemmdir.
- Versnun sjúkdóms sem kallast húð- og vöðvabólga (dermatomyositis) (kemur fram sem húðútbrot ásamt vöðvamáttleysi)
- Hjartaáfall
- Heilablóðfall
- Tímabundið sjóntap sem kemur fram meðan á innrennslisgjöf stendur eða innan 2 klukkustunda eftir innrennslisgjöf
- Sýking vegna lifandi bóluefnis (af völdum veiklaðs ónæmiskerfis).

### **Aðrar aukaverkanir sem geta komið fyrir hjá börnum og unglingsum**

Aðrar aukaverkanir komu fyrir hjá börnum sem fengu Remicade við Crohns sjúkdómi borið saman við fullorðna sem fengu Remicade við Crohns sjúkdómi. Aukaverkanir, sem komu oftast fyrir hjá börnum, voru: of fá rauð blóðkorn í blóði (blóðleysi), blóð í hægðum, of lág heildargildi hvítra blóðfrumna í blóði (hvítornafæð), roði eða andlitsroði, veirusýkingar, lág gildi hvítra blóðfrumna sem vinna gegn sýkingum (daufkyrningafæð), beinbrot, bakteríusýking og ofnæmisviðbrögð í öndunarvegi.



## Tilkynning aukaverkana

Látið lækninn, lyfjafræðing eða hjúkrunarfræðinginn vita um allar aukaverkanir. Þetta gildir einnig um aukaverkanir sem ekki er minnst á í þessum fylgiseðli. Einnig er hægt að tilkynna aukaverkanir beint samkvæmt fyrirkomulagi sem gildir í hverju landi fyrir sig, sjá [Appendix V](#). Með því að tilkynna aukaverkanir er hægt að hjálpa til við að auka upplýsingar um öryggi lyfsins.

## 5. Hvernig geyma á Remicade

Yfirleitt mun heilbrigðisstarfsfólk geyma Remicade. Ef þú þarft leiðbeiningar um geymslu eru þær eftirfarandi:

- Geymið lyfið þar sem börn hvorki ná til né sjá.
- Ekki skal nota lyfið eftir fyrningardagsetningu sem tilgreind er á merkimiðanum og öskjunni á eftir „EXP“. Fyrningardagsetning er síðasti dagur mánaðarins sem þar kemur fram.
- Geymið í kæli (2°C – 8°C).
- Lyfið má einnig geyma í upprunalegu öskjunni utan kælis við hitastig sem er að hámarki 25°C í eitt tímabil sem varir í allt að 6 mánuði, en ekki lengur en fyrningardagsetning segir til um. Eftir þetta má ekki setja lyfið aftur í kæli. Skrifa á nýja fyrningardagsetningu á öskjuna þ.m.t. dag/mánuð/ár. Fargið lyfinu ef það hefur ekki verið notað fyrir nýju fyrningardagsetninguna eða fyrningardagsetninguna sem prentuð er á öskjuna, miðað skal við fyrri fyrningardagsetninguna.
- Ráðlagt er að nota blandaða Remicade lausn eins fljótt og auðið er (innan 3 klukkustunda). Ef lausnin er blönduð við smitgát, má hins vegar geyma hana í kæli við 2°C til 8°C í allt að 28 daga og í 24 klukkustundir til viðbótar við 25°C eftir að hún er tekin úr kælinum.
- Ekki skal nota lyfið ef lausnin er mislit eða inniheldur agnir.

## 6. Pakkningar og aðrar upplýsingar

### Remicade inniheldur

- Virka efnið er infliximab. Hvert hettuglas inniheldur 100 mg af infliximabi. Eftir blöndun inniheldur hver ml 10 mg af infliximabi.
- Önnur innihaldsefni eru súkrósi, pólýsorbitat 80, einbasískt natríumfosfat og tvíbasískt natríumfosfat.

### Lýsing á útliti Remicade og pakkningastærðir

Remicade er í glerhettuglasi sem inniheldur stofn fyrir innrennslisþykkni, lausn. Stofninn er frostþurrkaður hvítur köggull.

Remicade er í pakkningum með 1, 2, 3, 4 eða 5 hettuglösnum. Ekki er víst að allar pakkningastærðir séu markaðssettar.

### Markaðsleyfishafi og framleiðandi

Janssen Biologics B.V.  
Einsteinweg 101  
2333 CB Leiden  
Holland.

Hafið samband við fulltrúa markaðsleyfishafa á hverjum stað ef óskað er upplýsinga um lyfið:

**België/Belgique/Belgien**  
MSD Belgium  
Tél/Tel: +32(0)27766211  
dpoc\_belux@merck.com

**Lietuva**  
UAB Merck Sharp & Dohme  
Tel. + 370 5 278 02 47  
msd\_lietuva@merck.com

**България**

Мерк Шарп и Доум България ЕООД  
Тел.: +359 2 819 3737  
info-msdbg@merck.com

**Česká republika**

Merck Sharp & Dohme s.r.o.  
Tel: +420 233 010 111  
dpoc\_czechslovak@merck.com

**Danmark**

MSD Danmark ApS  
Tlf: +45 4482 4000  
dkmail@merck.com

**Deutschland**

MSD SHARP & DOHME GMBH  
Tel: 0800 673 673 673 (+49 (0) 89 4561 2612)  
e-mail@msd.de

**Eesti**

Merck Sharp & Dohme OÜ  
Tel.: +372 6144 200  
msdeesti@merck.com

**Ελλάδα**

MSD A.Φ.Β.Ε.Ε.  
Τηλ: +30 210 98 97 300  
dpoc\_greece@merck.com

**España**

Merck Sharp & Dohme de España, S.A.  
Tel: +34 91 321 06 00  
msd\_info@merck.com

**France**

MSD France  
Tél: + 33 (0) 1 80 46 40 40

**Hrvatska**

Merck Sharp & Dohme d.o.o.  
Tel: + 385 1 6611 333  
croatia\_info@merck.com

**Ireland**

Merck Sharp & Dohme Ireland (Human Health)  
Limited  
Tel: +353 (0)1 2998700  
medinfo\_ireland@merck.com

**Ísland**

Vistor hf.  
Sími: + 354 535 7000

**Luxembourg/Luxemburg**

MSD Belgium  
Tél/Tel: +32(0)27766211  
dpoc\_belux@merck.com

**Magyarország**

MSD Pharma Hungary Kft.  
Tel.: +36 1 888 5300  
hungary\_msd@merck.com

**Malta**

Merck Sharp & Dohme Cyprus Limited  
Tel: 8007 4433 (+356 99917558)  
malta\_info@merck.com

**Nederland**

Merck Sharp & Dohme B.V.  
Tel: 0800 9999000  
(+31 23 5153153)  
medicalinfo.nl@merck.com

**Norge**

MSD (Norge) AS  
Tlf: +47 32 20 73 00  
msdnorge@msd.no

**Österreich**

Merck Sharp & Dohme Ges.m.b.H.  
Tel: +43 (0) 1 26 044  
msd-medizin@merck.com

**Polska**

MSD Polska Sp. z o.o.  
Tel: +48 22 549 51 00  
msdpolska@merck.com

**Portugal**

Merck Sharp & Dohme, Lda  
Tel: +351 21 4465700  
inform\_pt@merck.com

**România**

Merck Sharp & Dohme Romania S.R.L.  
Tel: +40 21 529 29 00  
msdromania@merck.com

**Slovenija**

Merck Sharp & Dohme, inovativna zdravila  
d.o.o.  
Tel: +386 1 5204 201  
msd.slovenia@merck.com

**Slovenská republika**

Merck Sharp & Dohme, s. r. o.  
Tel: +421 2 58282010  
dpoc\_czechslovak@merck.com

**Italia**

MSD Italia S.r.l.  
Tel: +39 06 361911  
medicalinformation.it@merck.com

**Κύπρος**

Merck Sharp & Dohme Cyprus Limited  
Τηλ.: 800 00 673 (+357 22866700)  
cyprus\_info@merck.com

**Latvija**

SIA Merck Sharp & Dohme Latvija  
Tel: + 371 67364224  
msd\_lv@merck.com

**Suomi/Finland**

MSD Finland Oy  
Puh/Tel: +358 (0)9 804 650  
info@msd.fi

**Sverige**

Merck Sharp & Dohme (Sweden) AB  
Tel: +46 77 5700488  
medicinskinfo@merck.com

**United Kingdom (Northern Ireland)**

Merck Sharp & Dohme Ireland (Human Health)  
Limited  
Tel: +44 35312998700  
medinfoNI@msd.com

**Þessi fylgiseðill var síðast uppfærður**

**Upplýsingar sem hægt er að nálgast annars staðar**

Ítarlegar upplýsingar um lyfið eru birtar á vef Lyfjastofnunar Evrópu <http://www.ema.europa.eu>.

Eftirfarandi upplýsingar eru einungis ætlaðar heilbrigðisstarfsmönnum:

Afhenda skal sjúklingum sem eru í meðferð með Remicade áminningarkort sjúklings.

### ***Meðhöndlun lyfsins – geymsluskilyrði***

Geymið við 2°C – 8°C.

Remicade má geyma við hitastig sem er að hámarki 25°C í eitt tímabil sem varir í allt að 6 mánuði en ekki umfram upprunalega fyrningardagsetningu. Nýja fyrningardagsetningu skal rita á öskjuna. Eftir að Remicade hefur verið tekið úr kæli má ekki setja það aftur í kæli.

### ***Meðhöndlun lyfsins – blöndun, þynning og gjöf***

Til þess að bæta rekjanleika lífefnalyfja, skal skrá greinilega sérheiti og lotunúmer lyfsins sem gefið er.

1. Reiknið út skammtinn og fjölda Remicade hettuglasa sem þörf er á. Hvert Remicade hettuglas inniheldur 100 mg af infliximabi. Reiknið út heildarrúmmál af þeirri Remicade lausn sem þarf.
2. Að viðhafðri smitgát skal blanda 10 ml af vatni fyrir stungulyf í hvert Remicade hettuglas með sprautu sem er með 21 gauge (0,8 mm) eða minni nál. Fjarlægið hettuna af hettuglasinu og þurrkið stútinn með þurrku vættri í 70% alkóhóli. Stingið sprautunálinni í miðju gúmmítappa hettuglassins og beinið vatninu meðfram hliðum þess. Hringsnúið hettuglasinu varlega til að koma örlítilli hreyfingu á lausnina til að frostþurrkaða duftið leysist upp. Forðist langvarandi og kraftmikinn hristing. MÁ EKKI HRISTA. Ekki er óalgengt að froða myndist í lausninni við blöndun. Látið lausnina standa í 5 mínútur eftir blöndun. Lausnin á að vera litlaus eða ljósgul og ópallýsandi. Lausnin getur innihaldið hálfgegnisæjar agnir þar sem infliximab er prótein. Ekki má nota lyfið ef til staðar eru ógegnisæjar agnir, mislitun eða aðrar framandi agnir.
3. Þynnið uppleysta Remicade skammtinn í 250 ml með 9 mg/ml (0,9%) natríumklóríð innrennslislyfi, lausn. Ekki þynna uppleyst Remicade með öðru þynningarefni. Þynningin er gerð með því að fjarlægja samsvarandi rúmmál af 9 mg/ml (0,9%) natríumklóríð innrennslislyfi, lausn og rúmmál hins uppleysta Remicade skammts úr 250 ml flöskunni eða pokanum. Bætið síðan öllum uppleysta Remicade skammtinum hægt út í 250 ml flöskuna eða pokann. Blandið varlega. Þegar rúmmál er meira en 250 ml, notið annaðhvort stærri innrennslispoka (t.d. 500 ml, 1.000 ml) eða marga 250 ml innrennslispoka til að tryggja að styrkur innrennslislausnarrinnar verði ekki hærri en 4 mg/ml. Ef innrennslislausnin er geymd í kæli eftir blöndun og þynningu þarf að leyfa henni að ná jafnvægi við stofuhita að 25°C í 3 klst. áður en skref 4 (innrennslí) er hafið. Geymsla lengur en 24 klst. við 2°C-8°C á aðeins við um Remicade í pokanum.
4. Gefið innrennslíð á tíma sem er ekki styttri en ráðlagður innrennslitími. Notið eingöngu innrennslissett með dauðhreinsaðri síu sem bindur prótein lítið (gatasterð 1,2 míkrometri eða minni). Þar sem ekkert rotvarnarefni er í lyfinu verður að hefja gjöf þess eins fljótt og unnt er og innan þriggja klukkustunda frá blöndun og þynningu. Ef það er ekki notað strax er geymslutími og ástand fyrir notkun á ábyrgð notandans og myndi venjulega ekki vera lengri en 24 klukkustundir við 2°C-8°C, nema blöndun/þynning hafi farið fram við stýrðar og gildaðar aðstæður við smitgát. Afgangslausn má ekki geyma til endurnota.
5. Engar eðlis- eða líffræðilegar rannsóknir hafa farið fram til að meta hvort gefa megi Remicade með öðrum lyfjum. Ekki má gefa Remicade samtímis öðrum innrennslislyfjum í sama innrennslissetti.
6. Skoða skal Remicade með tilliti til agna eða mislitunar áður en það er gefið. Ekki má nota lausnina ef ógegnisæjar agnir, mislitun eða aðrar agnir sjást.
7. Farga skal öllum lyfjaleifum og/eða úrgangi í samræmi við gildandi reglur.