

LIITE I
VALMISTEYHTEENVETO

1. LÄÄKEVALMISTEEN NIMI

Flixabi 100 mg kuiva-aine välikonsentraatiksi infuusionestettä varten, liuos

2. VAIKUTTAVAT AINEET JA NIIDEN MÄÄRÄT

Yksi injektioampulli sisältää 100 mg infliksimabia*. Käyttökuntoon saattamisen jälkeen yksi ml sisältää 10 mg infliksimabia.

*Infliksimabi on kimeerinen ihmisen ja hiiren IgG1 monoklonaalinen vasta-aine, joka on tuotettu rekombinantti DNA -teknologialla kiinanhamsterin munasarjasoluissa (CHO-soluissa).

Täydellinen apuaineluettelo, ks. kohta 6.1.

3. LÄÄKEMUOTO

Kuiva-aine välikonsentraatiksi infuusionestettä varten, liuos (kuiva-aine välikonsentraattia varten)

Valkoinen jauhe.

4. KLIINISET TIEDOT

4.1 Käyttöaiheet

Nivelreuma

Flixabi, yhdessä metotreksaatin kanssa, on tarkoitettu vähentämään taudin merkkejä ja oireita sekä parantamaan fyysistä toimintakykyä:

- aikuisilla potilailla, joiden tauti on aktiivinen, kun antireumaattisilla lääkkeillä, mukaan lukien metotreksaatti, on saatu riittämätön vaste.
- aikuisilla potilailla, joiden tauti on vaikea, aktiivinen ja etenevä ja joita ei ole aiemmin hoidettu metotreksaattilla tai muilla antireumaattisilla lääkkeillä.

Näissä potilasryhmissä nivelvaurioiden etenemisnopeuden hidastuminen on osoitettu nivelten röntgenkuvien perusteella (ks. kohta 5.1).

Crohnin tauti aikuisilla

Flixabi on tarkoitettu:

- keskivaikean tai vaikean, aktiivisen Crohnin taudin hoitoon aikuisille potilaille, jotka eivät ole saaneet vastetta huolimatta täysimääräisestä ja riittävästä kortikosteroidi- ja/tai immunosuppressanttihoidosta; tai jotka eivät siedä näitä hoitoja tai joilla jokin lääketieteellinen vasta-aihe estää niiden käytön.
- fistuloivan, aktiivisen Crohnin taudin hoitoon aikuisille potilaille, jotka eivät ole saaneet vastetta huolimatta täysimääräisestä ja riittävästä tavanomaisesta hoidosta (mukaan lukien antibiootit, dreneeraus ja immunosuppressiivinen hoito).

Crohnin tauti lapsilla

Flixabi on tarkoitettu vaikean, aktiivisen Crohnin taudin hoitoon 6–17-vuotiaille lapsille ja nuorille, jotka eivät ole saaneet vastetta perinteiselle hoidolle mukaan lukien kortikosteroidi, immunomodulaattori ja ensisijainen ruokavaliohoito, tai jotka eivät siedä näitä hoitoja tai joilla jokin vasta-aihe estää niiden käytön. Infliksimabia on tutkittu vain yhdistettynä perinteiseen immunosuppressiiviseen hoitoon.

Haavainen koliitti

Flixabi on tarkoitettu keskivaikean tai vaikean aktiivisen haavaisen koliitin hoitoon aikuisille potilaille, joilla ei ole saatu riittävää vastetta perinteisellä hoidolla mukaan lukien kortikosteroidit ja 6-merkaptopuriini tai atsatiopriini, tai jotka eivät siedä näitä hoitoja tai joilla jokin lääketieteellinen vasta-aihe estää niiden käytön.

Haavainen koliitti lapsilla

Flixabi on tarkoitettu vaikean, aktiivisen haavaisen koliitin hoitoon 6–17-vuotiaille lapsille ja nuorille, joilla ei ole saatu riittävää vastetta perinteisellä hoidolla mukaan lukien kortikosteroidit ja 6-merkaptopuriini tai atsatiopriini, tai jotka eivät siedä näitä hoitoja tai joilla jokin lääketieteellinen vasta-aihe estää niiden käytön.

Selkärankareuma

Flixabi on tarkoitettu vaikean, aktiivisen selkärankareuman hoitoon aikuisille potilaille, kun tavanomaisilla hoitomuodoilla saatu vaste on ollut riittämätön.

Nivelpsoriaasi

Flixabi on tarkoitettu aktiivisen ja etenevän nivelpsoriaasin hoitoon aikuisille potilaille, kun aiemmilla antireumaattisilla lääkkeillä ei ole saatu riittävää vastetta.

Flixabi annetaan:

- yhdessä metotreksaatin kanssa
- tai yksinään potilaille, jotka eivät siedä metotreksaattia tai joilla on vasta-aihe sen käytölle. Infliksimabin on osoitettu parantavan fyysistä toimintakykyä nivelpsoriaasia sairastavilla potilailla sekä hidastavan perifeeristen nivelvaurioiden etenemisenopeutta röntgenkuvien perusteella potilailla, joilla on polyartikulaarisia symmetrisiä taudin alalajeja (ks. kohta 5.1).

Psoriaasi

Flixabi on tarkoitettu kohtalaisen tai vaikean plakkipsoriaasin hoitoon aikuisille potilaille, jotka eivät ole saaneet hoitovastetta tai joilla on vasta-aihe tai jotka eivät siedä muita systeemisiä hoitoja mukaan lukien siklosporiini, metotreksaatti tai psoraleeni-ultraviolettia-A-hoito (PUVA) (ks. kohta 5.1).

4.2 Annostus ja antotapa

Flixabi-hoidon aloittavan ja sitä valvovan lääkärin tulee olla perehtynyt nivelreuman, tulehduksellisten suolistosairauksien, selkärankareuman, nivelpsoriaasin tai psoriaasin diagnosointiin ja hoitoon. Flixabi annetaan laskimoon. Flixabi-infuusio tulee antaa infuusioon liittyvien ongelmien havaitsemiseen koulutettujen, pätevien terveydenhuollon ammattilaisten toimesta. Flixabi-hoitoa saaville potilaille annetaan pakkausseloste sekä potilaskortti.

Flixabi-hoidon aikana tulee optimoida muun samanaikaisen hoidon esim. kortikosteroidien ja immunosuppressanttien käyttö.

Annostus

Aikuiset (≥ 18-vuotiaat)

Nivelreuma

3 mg/painokilo laskimoon annettuna infuusiona ja sen jälkeen 3 mg/painokilon infuusiota 2 ja 6 viikon kuluttua ensimmäisestä infuusiosta. Tämän jälkeen infuusio joka 8. viikko.

Flixabi pitää antaa samanaikaisesti metotreksaatin kanssa.

Käytettävissä olevien tietojen mukaan kliininen vaste saavutetaan yleensä 12 viikon kuluessa hoidon aloituksesta. Jos potilaan saama vaste on riittämätön tai vaste häviää tämän jakson jälkeen, voidaan harkita annoksen nostamista asteittain, noin 1,5 mg/painokilo kerrallaan joka 8. viikko, jopa suurimpaan annokseen 7,5 mg/painokilo asti. Vaihtoehtoisesti voidaan harkita annosta 3 mg/painokilo jopa 4 viikon välein. Jos saavutetaan riittävä vaste, potilas jatkaa valitulla annoksella tai annostiheydellä. Hoidon jatkamista harkitaan tarkoin niillä potilailla, joilla ei nähdä merkkejä hoidollisesta hyödystä ensimmäisten 12 hoitoviikon aikana tai annoksen muuttamisen jälkeen.

Keskivaikea tai vaikea, aktiivinen Crohnin tauti

5 mg/painokilo laskimoon annettuna infuusiona, jonka jälkeen annetaan 5 mg/painokilon lisäinfuusio 2 viikon kuluttua ensimmäisestä infuusiosta. Jos potilas ei ole saanut vastetta 2 annoksen jälkeen, infliksimabihoitoa ei pidä jatkaa. Käytettävissä olevat tiedot eivät puolla infliksimabihoidon jatkamista, ellei potilas saa vastetta kuuden viikon kuluttua ensimmäisestä infuusiosta.

Hoitovasteen saavilla potilailla hoitoa jatketaan seuraavilla vaihtoehtoisilla tavoilla:

- Ylläpitohoito: 5 mg/painokilon lisäinfuusio 6 viikon kuluttua ensimmäisestä annoksesta. Tämän jälkeen infuusio joka 8. viikko tai
- Uusintahoitto: Jos taudin merkit ja oireet ilmaantuvat uudelleen, annetaan 5 mg/painokilon infuusio (ks. jäljempänä kohta ”Uusintahoitto” sekä kohta 4.4).

Vaikka vertailevaa tietoa ei ole, rajalliset tiedot potilailla, jotka aluksi saivat vasteen annoksella 5 mg/painokilo, mutta joilla vaste sitten katosi, osoittavat, että joillain potilailla vaste voidaan saada uudelleen annosta nostamalla (ks. kohta 5.1). Hoidon jatkamista harkitaan tarkoin potilailla, joilla ei havaita merkkejä terapeuttisesta hyödystä annosmuutoksen jälkeen.

Fistuloiva, aktiivinen Crohnin tauti

5 mg/painokilo laskimoon annettuna infuusiona, jonka jälkeen annetaan 5 mg/painokilon infuusiota 2 ja 6 viikon kuluttua ensimmäisestä infuusiosta. Jos potilas ei ole saanut vastetta kolmen annoksen jälkeen, infliksimabihoitoa ei pidä jatkaa.

Hoitovasteen saavilla potilailla hoitoa jatketaan seuraavilla vaihtoehtoisilla tavoilla:

- Ylläpitohoito: 5 mg/painokilon lisäinfuusiota joka 8. viikko tai
- Uusintahoitto: 5 mg/painokilon infuusio, mikäli taudin merkit ja oireet uusiutuvat ja sen jälkeen 5 mg/painokilon infuusiota joka 8. viikko (ks. jäljempänä kohta ”Uusintahoitto” sekä kohta 4.4).

Vaikka vertailevaa tietoa ei ole, rajalliset tiedot potilailla, jotka ensin saivat vasteen annoksella 5 mg/painokilo, mutta joilta vaste sitten katosi, osoittavat, että joillain potilailla vaste voidaan saada uudelleen annosta nostamalla (ks. kohta 5.1). Hoidon jatkamista harkitaan tarkoin potilailla, joilla ei havaita merkkejä terapeuttisesta hyödystä annosmuutoksen jälkeen.

Crohnin taudissa uusintahoidosta, kun taudin merkit ja oireet uusiutuvat, on vain rajoitetusti tietoa. Näiden hoitovaihtoehtojen hyöty/haitta-suhteesta jatkuvassa hoidossa ei ole vertailevaa tietoa.

Haavainen koliitti

5 mg/painokilo laskimoon annettuna infuusiona ja sen jälkeen 5 mg/painokilon infuusiota 2 ja 6 viikon kuluttua ensimmäisestä infuusiosta, sitten 8 viikon välein.

Käytettävissä olevien tietojen mukaan kliininen vaste saavutetaan yleensä 14 viikon kuluessa hoidon aloituksesta, ts. kolmen annoksen jälkeen. Hoidon jatkamista harkitaan tarkoin niillä potilailla, joilla tänä aikana ei nähdä merkkejä hoidollisesta hyödystä.

Selkärankareuma

5 mg/painokilo laskimoon annettuna infuusiona ja sen jälkeen 5 mg/painokilon infuusiota 2 ja 6 viikon kuluttua ensimmäisestä infuusiosta, sitten 6–8 viikon välein. Jos potilas ei ole saanut hoitovastetta 6 viikon hoidon jälkeen (ts. kahden annoksen jälkeen), infliksimabihoitoa ei pidä jatkaa.

Nivelpsoriaasi

5 mg/painokilo laskimoon annettuna infuusiona ja sen jälkeen 5 mg/painokilon infuusiot 2 ja 6 viikon kuluttua ensimmäisestä infuusiosta. Tämän jälkeen infuusio joka 8. viikko.

Psoriaasi

5 mg/painokilo laskimoon annettuna infuusiona ja sen jälkeen 5 mg/painokilon infuusiot 2 ja 6 viikon kuluttua ensimmäisestä infuusiosta. Tämän jälkeen infuusio joka 8. viikko. Jos potilas ei ole saanut hoitovastetta 14 viikon hoidon jälkeen (ts. 4 annoksen jälkeen), infliksimabihoitoa ei pidä jatkaa.

Uusintahoidon Crohnin taudissa ja nivelreumassa

Jos taudin merkit ja oireet uusiutuvat, infliksimabia voidaan antaa potilaalle uudelleen 16 viikon kuluessa edellisestä infuusiosta. Kliinisissä tutkimuksissa viivästyneet yliherkkyyssreaktiot ovat olleet harvinaisia ja niitä on esiintynyt alle vuoden pituisten infliksimabitaukojen jälkeen (ks. kohdat 4.4 ja 4.8). Uusintahoidon turvallisuutta ja tehoa yli 16 viikon pituisen infliksimabitaution jälkeen ei ole osoitettu. Tämä koskee sekä Crohnin tautia sairastavia potilaita että nivelreumapotilaita.

Uusintahoidon haavaisessa koliitissa

Muunlaisen kuin 8 viikon välein annettavan uusintahoidon tehoa ja turvallisuutta ei ole osoitettu (ks. kohdat 4.4 ja 4.8).

Uusintahoidon selkärankareumassa

Muunlaisen kuin 6–8 viikon välein annettavan uusintahoidon tehoa ja turvallisuutta ei ole osoitettu (ks. kohdat 4.4 ja 4.8).

Uusintahoidon nivelpsoriaasissa

Muunlaisen kuin 8 viikon välein annettavan uusintahoidon tehoa ja turvallisuutta ei ole osoitettu (ks. kohdat 4.4 ja 4.8).

Uusintahoidon psoriaasissa

Suppeat kokemukset uusintahoidosta, jossa annettiin yksi infliksimabiannos psoriaasin hoitoon 20 viikon pituisen jakson jälkeen, osoittavat tehon vähenevän sekä lievien tai kohtalaisten infuusioon liittyvien reaktioiden esiintymistiheyden lisääntyvän verrattuna tilanteeseen hoitoa aloitettaessa (ks. kohta 5.1).

Suppeat kokemukset tilanteista, joissa hoito aloitetaan uudelleen taudin pahenemisvaiheen jälkeen osoittavat infuusioon liittyvien reaktioiden, myös vakavien, esiintymistiheyden olevan korkeampi aloitettaessa uudella induktiohoitoannostuksella verrattuna ylläpitohoitoon joka 8. viikko (ks. kohta 4.8).

Uusintahoidon eri käyttöaiheissa

Jos ylläpitohoito on keskeytetty ja hoidon aloittaminen uudelleen on tarpeen, aloitusta uudella induktioannostuksella ei suositella (ks. kohta 4.8). Tässä tilanteessa infliksimabin anto pitää aloittaa uudelleen kerta-annoksella ja sen jälkeen jatkaa edellä annettuja ylläpitohoitoannossuosituksia noudattaen.

Erityiset potilasryhmät

Iäkkäät

Infliksimabilla ei ole tehty erityisiä tutkimuksia iäkkäillä potilailla. Kliinisissä tutkimuksissa ei havaittu merkittäviä iästä riippuvia eroavuuksia puhdistumassa tai jakautumistilavuudessa. Annoksen muuttaminen iän takia ei ole tarpeen (ks. kohta 5.2). Lisätietoja infliksimabin turvallisuudesta iäkkäille potilaille (ks. kohdat 4.4 ja 4.8).

Munuaisten ja/tai maksan vajaatoiminta

Infliksimabilla ei ole tehty tutkimuksia näissä potilasryhmissä. Annossuosituksia ei voida antaa (ks. kohta 5.2).

Pediatriset potilaat

Crohnin tauti (6–17-vuotiaat)

5 mg/painokilo laskimoon annettuna infuusiona ja sen jälkeen 5 mg/painokilon lisäannokset 2 ja 6 viikon kuluttua ensimmäisestä infuusiosta, sitten 8 viikon välein. Käytettävissä olevat tiedot eivät puolla infliksimabihoidon jatkamista lapsille ja nuorille, jotka eivät ole saaneet vastetta 10 ensimmäisen hoitoviikon aikana (ks. kohta 5.1).

Joillain potilailla saatetaan tarvita lyhyempi annosväli kliinisen hyödyn ylläpitämiseksi, kun taas toisilla saattaa riittää pidempikin annosväli. Potilailla, joilla annosväliä on lyhennetty alle 8 viikkoon, haittavaikutusten riski saattaa olla suurentunut. Hoidon jatkamista lyhennetyllä annosvälillä on tarkoin harkittava niillä potilailla, joilla ei havaita hoidollista lisähyötyä annosvälin muuttamisen jälkeen.

Infliksimabin turvallisuutta ja tehoa alle 6-vuotiailla Crohnin tautia sairastavilla lapsilla ei ole tutkittu. Saatavissa olevan farmakokineettisen tiedon perusteella, joka on kuvattu kohdassa 5.2, ei voida antaa suosituksia annostuksesta alle 6-vuotiaille lapsille.

Haavainen koliitti (6–17-vuotiaat)

5 mg/painokilo laskimoon ja sen jälkeen 5 mg/painokilon lisäannokset 2 ja 6 viikon kuluttua ensimmäisestä infuusiosta, sitten 8 viikon välein. Käytettävissä olevat tiedot eivät puolla infliksimabihoidon jatkamista lapsipotilaille, jotka eivät ole saaneet vastetta 8 ensimmäisen hoitoviikon aikana (ks. kohta 5.1).

Infliksimabin turvallisuutta ja tehoa alle 6-vuotiailla haavaista koliittia sairastavilla lapsilla ei ole tutkittu. Saatavissa olevan farmakokineettisen tiedon perusteella, joka on kuvattu kohdassa 5.2, ei voida antaa suosituksia annostuksesta alle 6-vuotiaille lapsille.

Psoriaasi

Infliksimabin turvallisuutta ja tehoa alle 18 vuoden ikäisten lasten ja nuorten psoriaasin hoidossa ei ole varmistettu. Saatavissa olevan tiedon perusteella, joka on kuvattu kohdassa 5.2, ei voida antaa suosituksia annostuksesta.

Lastenreuma (juveniili idiopaattinen artriitti), nivelpsoriaasi ja selkärankareuma

Infliksimabin turvallisuutta ja tehoa alle 18 vuoden ikäisten lasten ja nuorten lastenreuman, nivelpsoriaasin ja selkärankareuman hoidossa ei ole varmistettu. Saatavissa olevan tiedon perusteella, joka on kuvattu kohdassa 5.2, ei voida antaa suosituksia annostuksesta.

Lastenreuma (juveniili reumatoidiartriitti)

Infliksimabin turvallisuutta ja tehoa alle 18 vuoden ikäisten lasten ja nuorten lastenreuman hoidossa ei ole varmistettu. Saatavissa olevan tiedon perusteella, joka on kuvattu kohdissa 4.8 ja 5.2, ei voida antaa suosituksia annostuksesta.

Antotapa

Infliksimabi annetaan laskimoon 2 tunnin kestoisena infuusiona. Infliksimabia saaneita potilaita pitää tarkkailla vähintään 1–2 tunnin ajan infuusion lopettamisen jälkeen välittömien infuusioon liittyvien reaktioiden varalta. Ensiaputarvikkeita, kuten adrenaliinia, antihistamiineja, kortikosteroideja ja intubointivälineet, pitää olla saatavilla. Potilaille voidaan antaa ennalta esim. antihistamiinia, hydrokortisonia ja/tai parasetamolia ja infuusionopeutta voidaan pienentää infuusioon liittyvien reaktioiden riskin vähentämiseksi erityisesti, jos infuusioon liittyviä reaktioita on ilmennyt aiemmin (ks. kohta 4.4).

Nopeutetut infuusiot kaikissa käyttöaiheissa aikuisilla

Tarkoin valikoiduille aikuisille potilaille, jotka ovat sietäneet vähintään 3 ensimmäistä 2 tunnin kestoista infliksimabi-infuusiota (induktiovaihe) ja saavat ylläpitohoitoa, voidaan harkita seuraavien infuusioiden antamista vähintään 1 tunnin kestoisina. Jos nopeutetun infuusion yhteydessä ilmenee infuusioon liittyvä reaktio, seuraavia infuusioita annettaessa on syytä harkita hitaampaa

infuusionopeutta, mikäli hoitoa jatketaan. Nopeutettuja infuusioita ei ole tutkittu yli 6 mg/painokilon annoksilla (ks. kohta 4.8).

Ks. kohdasta 6.6 ohjeet lääkevalmisteen käyttöön valmistamisesta ja antamisesta.

4.3 Vasta-aiheet

Yliherkkyys vaikuttavalle aineelle, muille hiiriproteiineille tai kohdassa 6.1 mainituille apuaineille.

Potilaat, joilla on tuberkuloosi tai muu vakava infektio kuten sepsis, absessi ja opportunisti-infektio (ks. kohta 4.4).

Potilaat, joilla on kohtalainen tai vaikea sydämen vajaatoiminta (NYHA:n luokat III–IV) (ks. kohdat 4.4 ja 4.8).

4.4 Varoitukset ja käyttöön liittyvät varotoimet

Jäljitettävyyys

Biologisten lääkevalmisteiden jäljitettävyyden parantamiseksi on annetun valmisteen nimi ja eränumero dokumentoitava selkeästi.

Infuusioon liittyvät reaktiot ja yliherkkyys

Infliksimabin käyttöön on liittynyt välittömiä infuusioon liittyviä reaktioita mukaan lukien anafylaktinen sokki sekä viivästyneitä yliherkkyysreaktioita (ks. kohta 4.8).

Välittömät infuusioon liittyvät reaktiot mukaan lukien anafylaktiset reaktiot saattavat ilmaantua joko infuusion aikana (välittömästi) tai muutaman tunnin kuluessa infuusiosta. Jos välittömiä infuusioon liittyviä reaktioita ilmenee, infuusio keskeytetään viipymättä. Ensiaputarvikkeita, kuten adrenaliinia, antihistamiineja, kortikosteroideja ja intubointivälineet, pitää olla saatavilla. Potilaille voidaan antaa ennalta hoitoa, esim. antihistamiinia, hydrokortisonia ja/tai parasetamolia, estämään lievät ja ohimenevät reaktiot.

Infliksimabille saattaa kehittyä vasta-aineita ja ne ovat olleet yhteydessä infuusioon liittyvien reaktioiden lisääntyneeseen esiintymiseen. Pieni osa infuusioon liittyvistä reaktioista oli vakavia yliherkkyysreaktioita. Infliksimabin vasta-aineiden kehittymisen ja lyhentyneen vasteen keston välillä on havaittu yhteys. Immunomodulaattorien samanaikaiseen antamiseen on liittynyt alhaisempi infliksimabi vasta-aineiden esiintymistiheys ja infuusioon liittyvien reaktioiden vähentynyt ilmaantuvuus. Samanaikaisen immunomodulaattorihoidon vaikutus oli selvempi potilailla, jotka saivat jaksottaista hoitoa kuin niillä, jotka saivat ylläpitohoitoa. Potilailla, joilla immunosuppressanttihoito keskeytetään ennen infliksimabihoitoa tai sen aikana, näiden vasta-aineiden kehittyminen on todennäköisempää. Infliksimabi vasta-aineita ei aina voida määrittää seeruminäytteistä. Vaikeiden reaktioiden ilmaantuessa on annettava oireenmukaista hoitoa eikä infliksimabi-infuusioita enää jatkossa saa antaa (ks. kohta 4.8).

Kliinisissä tutkimuksissa on raportoitu viivästyneitä yliherkkyysreaktioita. Käytettävissä olevat tiedot viittaavat viivästyneiden yliherkkyysreaktioiden mahdollisuuden lisääntyvän kun infliksimabitauko pitenee. Potilasta neuvotaan ottamaan välittömästi yhteyttä lääkäriin, jos jokin viivästynyt haittavaikutus ilmaantuu (ks. kohta 4.8). Jos potilas saa uusintahoitoa pitkän hoidottoman jakson jälkeen, häntä on tarkkailtava huolellisesti viivästyneen yliherkkyysreaktion oireiden ja merkkien varalta.

Infektiot

Potilaita on seurattava huolellisesti infektioiden, mukaan lukien tuberkuloosin tai muiden vaikeiden infektioiden, kuten sepsiksen, absessien ja opportunististen infektioiden, varalta ennen infliksimabihoitoa, sen aikana ja sen jälkeen. Koska infliksimabin eliminaatio saattaa kestää jopa kuusi

kuukautta, potilaan seuranta jatketaan koko tämän ajan. Infliksimabihoitoa ei enää jatkossa saa antaa, jos potilaalle kehittyy vakava infektio tai sepsis.

Varovaisuutta pitää noudattaa, kun infliksimabin antamista harkitaan potilaille, joilla on krooninen infektio tai joilla on ollut toistuvia infektiota, ja jotka saavat samanaikaisesti immunosuppressiivista hoitoa. Potilaita neuvotaan välttämään altistumista mahdollisille infektion riskitekijöille tilanteen mukaan.

Tuumorinekroositekijä-alfa (TNF_α) toimii välillisenä tulehduksen aiheuttajana ja moduloi immuunivasteita. Tutkimustulokset osoittavat, että TNF_α :lla on keskeinen asema solunsisäisten infektioiden parantumisessa. Kliiniset kokemukset osoittavat, että joillain infliksimabia saaneilla potilailla vastustuskyky infektiota vastaan on alentunut.

Tulee huomioida, että TNF_α :n suppressio saattaa peittää infektion oireita, kuten kuumeen. Vakaviin infektioiden liittyvien poikkeavien kliinisten ilmenemisten sekä harvinaisiin ja poikkeuksellisiin infektioiden liittyvien tyypillisten kliinisten ilmenemisten varhainen tunnistaminen on ratkaisevan tärkeää, jotta diagnoosin ja hoidon viivästyminen minimoitaisiin.

Potilaat, jotka käyttävät TNF-salpaajia, ovat alttiimpia saamaan vakavia infektiota. Infliksimabia saaneilla potilailla on havaittu tuberkuloosia, mykobakteeri-infektioita ja bakteeri-infektioita mukaan lukien sepsis ja keuhkokuume, invasiivisia sieni-, virus- ja muita opportunisti-infektioita. Jotkut näistä infektiosta ovat olleet fataaleja; yleisimmin raportoituja opportunisti-infektioita, joilla kuolleisuus on yli 5 %, ovat aspergilloosi, kandidiaasi, listerioosi ja pneumokystoosi. Potilaita, joille kehittyy uusi infektio infliksimabihoidon aikana, tarkkaillaan huolellisesti ja heille tehdään täydellinen diagnostinen arviointi. Infliksimabihoidon antaminen keskeytetään, jos potilaalle kehittyy uusi vakava infektio tai sepsis, ja hänelle aloitetaan asianmukainen antimikrobinen tai antifungaalinen hoito, kunnes infektio on saatu hallintaan.

Tuberkuloosi

Infliksimabi-valmistetta saaneilla potilailla on raportoitu aktiivista tuberkuloosia. Merkitsevä on, että suurimmassa osassa näistä raporteista tuberkuloosi oli muualle kuin keuhkoihin paikantuvaa, ilmeten joko paikallisena tai laajalle levinneenä tautina.

Ennen infliksimabihoidon aloittamista kaikilta potilailta on arvioitava sekä aktiivinen että inaktiivinen (latentti) tuberkuloosi. Tähän arviointiin pitää kuulua yksityiskohtainen selvitys potilaan aiemmista sairauksista mukaan lukien henkilökohtainen tuberkuloositausta tai mahdolliset aiemmat tuberkuloosikontaktit sekä aiempi ja/tai nykyinen immunosuppressanttihoito. Kaikille potilaille tehdään (paikallisia suosituksia soveltaen) asianmukaiset seulontakokeet (esim. tuberkuliinikoe, keuhkoröntgen ja/tai gammainterferonitesti). On suositeltavaa, että näiden testien suorittaminen kirjataan potilaalle annettavaan erityiseen potilaskorttiin. Koetuloksia arvioitaessa on syytä muistaa, että tuberkuliinikokeesta on mahdollista saada vääriä negatiivisia tuloksia, erityisesti vakavasti sairailta potilailla tai immunosuppressoituilla potilailla.

Jos potilaalla todetaan aktiivinen tuberkuloosi, infliksimabihoitoa ei saa aloittaa (ks. kohta 4.3).

Jos epäillään latenttia tuberkuloosia, konsultoidaan tuberkuloosin hoitoon perehtynyttä lääkärää. Kaikissa alla kuvatuissa tilanteissa on infliksimabihoidon hyöty/haitta-suhdetta harkittava erittäin huolellisesti.

Jos todetaan inaktiivinen (latentti) tuberkuloosi, latentin tuberkuloosin hoitoon on aloitettava tuberkuloosilääkitys paikallisten hoitosuositusten mukaisesti ennen infliksimabihoidon aloittamista.

Potilaille, joilla on useita tai merkittäviä tuberkuloosin riskitekijöitä ja joilla tulos latentin tuberkuloosin seulontakokeesta oli negatiivinen, pitää harkita tuberkuloosilääkitystä ennen infliksimabihoidon aloittamista.

Tuberkuloosilääkitystä pitää myös harkita ennen infliksimabihoidon aloittamista potilaille, joilla on aiemmin ollut latentti tai aktiivinen tuberkuloosi, ja joilla asianmukaisen lääkekuurin antoa ei voida varmistaa.

Muutamia tapauksia aktiivista tuberkuloosia on raportoitu infliksimabihoitoa saaneilla potilailla latentin tuberkuloosin hoidon aikana sekä sen jälkeen.

Kaikkia potilaita neuvotaan ottamaan yhteyttä terveydenhoitohenkilökuntaan, jos infliksimabihoidon aikana tai sen jälkeen ilmenee mahdollisia tuberkuloosin merkkejä ja/tai oireita (kuten itsepintaista yskää, laihtumista/painon alenemista, lievää kuumetta).

Invasiiviset sieni-infektiot

Infliksimabihoitoa saavilla potilailla on syytä epäillä invasiivista sieni-infektiota, kuten aspergilloosia, kandidiaasia, pneumokystoosia, histoplasmoosia, koksidioidomykoosia tai blastomykoosia, jos heille kehittyy vakava systeeminen sairaus. Lisäksi näitä potilaita tutkittaessa on syytä jo aikaisessa vaiheessa konsultoida invasiivisten sieni-infektioiden diagnoosiin ja hoitoon perehtynyttä lääkäriä.

Invasiiviset sieni-infektiot voivat ilmetä ennemmin laajalle levinneinä kuin paikallisina sairauksina.

Antigeeni- sekä vasta-ainetestit voivat olla negatiivisia joillain potilailla, joilla on aktiivinen infektio.

Asianmukaista empiiristä hoitoa on syytä harkita samalla kun tehdään diagnostinen arvio ottaen huomioon sekä vaikean sieni-infektion riskin että sienilääkityksen riskit.

Potilailla, jotka ovat asuneet tai matkustaneet alueilla, joissa invasiivisia sieni-infektioita, kuten histoplasmoosia, koksidioidomykoosia tai blastomykoosia, esiintyy endeemisenä, infliksimabihoidon hyödyt ja riskit on arvioitava huolellisesti ennen infliksimabihoidon aloittamista.

Fistuloiva Crohnin tauti

Potilaille, joilla on fistuloiva Crohnin tauti ja akuutteja märkiviä fisteleitä, ei pidä aloittaa infliksimabihoitoa ennen kuin mahdollisen infektion lähde, erityisesti absessi, on suljettu pois (ks. kohta 4.3).

B-hepatiitin (HBV) reaktivaatio

B-hepatiitin reaktivaatiota on esiintynyt potilailla, jotka ovat saaneet TNF-estäjää mukaan lukien infliksimabi ja jotka ovat tämän viruksen kroonisia kantajia. Jotkut tapauksista ovat johtaneet kuolemaan.

Potilailta pitää testata HBV-infektio ennen infliksimabihoidon aloitusta. Jos HBV-infektioestestien tulos on positiivinen, on suositeltavaa konsultoida hepatiitti B:n hoitoon erikoistunutta lääkäriä. HBV:n kantajia, joille infliksimabihoito on tarpeen, tarkkaillaan huolellisesti aktiivisen HBV-infektion merkkien ja oireiden varalta hoidon ajan sekä useita kuukausia hoidon lopettamisen jälkeen. Ei ole olemassa riittäviä tietoja HBV:tä kantavien potilaiden HBV-reaktivaation estosta käytettäessä viruslääkkeitä samanaikaisesti TNF-estäjän kanssa. Jos potilaalle kehittyy HBV-infektion reaktivaatio, infliksimabihoito lopetetaan ja aloitetaan tehokas antiviraalinen lääkehoito sekä asianmukainen supportiivinen hoito.

Maksaan ja sappeen liittyvät tapahtumat

Infliksimabin markkinoillaolon aikana on havaittu ikterusta ja ei-tarttuvaa hepatiittia, joista muutamissa on todettu autoimmuunihepatiitin piirteitä. Yksittäisiä maksansiirtoon tai kuolemaan johtaneita maksan vajaatoiminnan tapauksia on havaittu. Jos potilaalla on maksan vajaatoiminnan oireita tai merkkejä, häneltä arvioidaan maksavauriota osoittavat merkit. Jos kehittyy ikterusta ja/tai ALAT-arvo kohoaa vähintään 5-kertaiseksi normaalin ylärajasta, infliksimabihoito keskeytetään ja poikkeavuus selvitetään tarkasti.

TNF-alfa-estäjän ja anakinran samanaikainen käyttö

Kliinisissä tutkimuksissa todettiin vakavia infektioita ja neutropeniaa annettaessa samanaikaisesti anakinraa ja toista TNF- α -estäjää etanerseptiä, mutta yhdistelmähoitolla ei saatu kliinistä lisähyötyä verrattuna hoitoon pelkästään etanerseptillä. Etanerseptin ja anakinran yhdistelmähoitolla havaittujen

haittavaikutusten luonteen huomioiden samanlaista toksisuutta voi olla odotettavissa käytettäessä anakinraa myös yhdessä muiden TNF α -estäjien kanssa. Siksi yhdistelmähoitoa infliksimabilla ja anakinralla ei suositella.

TNF-alfa-estäjän ja abataseptin samanaikainen käyttö

Kliinisissä tutkimuksissa TNF-estäjän ja abataseptin samanaikaiseen käyttöön on liittynyt infektioiden, mukaan lukien vakavien infektioiden, lisääntynyt riski ilman kliinistä lisähyötyä verrattuna hoitoon pelkällä TNF-estäjällä. Infliksimabin ja abataseptin yhdistelmähoitoa ei suositella.

Muiden biologisten lääkkeiden samanaikainen käyttö

Infliksimabin käytöstä samanaikaisesti muiden, samaan käyttöaiheeseen kuin infliksimabi tarkoitettujen biologisten lääkkeiden kanssa ei ole riittävästi tietoa. Infliksimabin samanaikaista käyttöä näiden biologisten lääkkeiden kanssa ei suositella johtuen infektioriskin suurenemisen mahdollisuudesta sekä muista mahdollisista farmakologisista yhteisvaikutuksista.

Vaihtaminen biologisesta DMARD-lääkkeestä toiseen

Varovaisuutta on noudatettava ja potilaiden seurantaa jatkettava, kun vaihdetaan biologisesta lääkevalmisteesta toiseen, sillä biologisten aktiivisuuksien päällekkäisyys saattaa entisestään lisätä haittavaikutusten, muun muassa infektioiden, riskiä.

Rokotukset

On suositeltavaa, että potilailla, jos mahdollista, saatetaan kaikki yleisen rokotusohjelman mukaiset rokotukset ajan tasalle ennen infliksimabihoidon aloitusta. Infliksimabihoitoa saaville potilaille voidaan antaa samanaikaisesti rokotuksia, pois lukien elävät rokotteet (ks. kohdat 4.5 ja 4.6).

ASPIRE-tutkimuksessa 90 nivelreumaa sairastavan aikuispotilaan alaryhmän jokaisessa hoitoryhmässä (metotreksaatti ja plasebo [n = 17], 3 mg/kg [n = 27] tai 6 mg/kg infliksimabia [n = 46]) vastaava osuus potilaista muodosti kliinisesti tehokkaan kaksinkertaisen titterin nousun polyvalenttiselle pneumokokkrokotteelle. Tämä osoitti, että infliksimabi ei vaikuttanut T-soluista riippumattomaan humoraaliseen immuunivasteeseen. Kuitenkin useista käyttöaiheista (esim. nivelreuma, psoriasis, Crohnin tauti) kirjallisuudessa julkaistut tutkimukset osoittavat, että anti-TNF-hoidon, mukaan lukien infliksimabilla, aikana saadut ei-elävät rokotteet voivat saada aikaan matalampia immuunivasteita, kuin potilailla, jotka eivät saa anti-TNF-hoitoa.

Elävät rokotteet / hoidolliset tartunnanaiheuttajat

Anti-TNF-hoitoa saavilla potilailla on vain rajallisesti tietoa vaikutuksista rokotevasteeseen eläviä mikrobeja sisältäville rokotteille tai näiden rokotteiden sisältämien mikrobien aiheuttamista sekundaari-infektioista. Elävien rokotteiden käyttö saattaa johtaa kliinisiin infektioihin, mukaan lukien laajalle levinneisiin infektioihin. Eläviä rokotteita ei suositella annettavan samanaikaisesti infliksimabin kanssa.

Imeväisen altistuminen sikiökaudella

Imeväisillä, jotka altistuivat sikiökaudella infliksimabille, on raportoitu kuolemaan johtaneita, laajalle levinneitä Bacillus Calmette-Guérin (BCG) -infektioita, kun he ovat saaneet BCG-rokotteen syntymän jälkeen. On suositeltavaa odottaa 12 kuukautta syntymän jälkeen, ennen kuin eläviä rokotteita annetaan sikiökaudella infliksimabille altistuneille imeväisille. Jos imeväisen seerumin infliksimabitasot ovat havaitsemattomalla tasolla tai infliksimabia on annettu vain ensimmäisen raskauskolmanneksen aikana, elävien rokotteiden antamista voidaan harkita aikaisemmin, jos imeväisen katsotaan selkeästi siitä kliinisesti hyötyvän (ks. kohta 4.6).

Imeväisen altistuminen rintamaidon kautta

Eläviä mikrobeja sisältävän rokotteen antaminen rintaruokituille imeväiselle ei ole suositeltavaa, kun äiti saa infliksimabia, ellei imeväisen seerumin infliksimabitasot ole havaitsemattomalla tasolla (ks. kohta 4.6).

Hoidolliset tartunnanaiheuttajat

Hoidollisten tartunnanaiheuttajien, kuten elävien heikennettyjen bakteerien, muunlainen käyttö (esim. BCG-rokote virtsarakon instillaatioon syövän hoidossa) voi johtaa klinisiin infektioihin, mukaan lukien laajalle levinneisiin infektioihin. On suositeltavaa, että hoidollisia tartunnanaiheuttajia ei anneta samanaikaisesti infliksimabin kanssa.

Autoimmuuniprosessit

Anti-TNF-hoidon aiheuttama suhteellinen TNF_{α} -vaje saattaa johtaa autoimmuuniprosessin käynnistymiseen. Jos potilaalle kehittyy lupuksen (lupus erythematosus) tapaiseen oireyhtymään viittaavia oireita infliksimabilääkityksen seurauksena ja jos potilaalle kehittyy vasta-aineita kaksisäikeiselle DNA:lle, infliksimabihoitoa ei enää jatkossa saa antaa (ks. kohta 4.8).

Neurologiset tapahtumat

TNF-estäjien käyttöön, mukaan lukien infliksimabi, on liittynyt keskushermoston demyelinisoivien sairauksien, mukaan lukien multipeliskleroosin, sekä perifeeristen demyelinisoivien sairauksien, mukaan lukien Guillain–Barrén oireyhtymän, ilmaantumisia tai klinisten oireiden ja/tai röntgenkuvissa nähtävien löydösten pakenemisia. Jos potilaalla on aiempi tai äskettäin puhjennut demyelinisoiva sairaus, anti-TNF-hoidon hyödyt ja haitat on arvioitava huolellisesti ennen infliksimabihoiton aloitusta. Infliksimabihoiton lopettamista pitää harkita, jos näitä sairauksia ilmaantuu.

Maligniteetit ja lymfoproliferatiiviset sairaudet

TNF-salpaajilla tehdyissä kontrolloiduissa kliinisissä tutkimuksissa on TNF-salpaajia saaneilla todettu enemmän maligniteetteja mukaan lukien lymfoomia kuin verrokkiryhmän potilailla. Kaikissa hyväksytyissä käyttöaiheissa infliksimabilla tehdyissä kliinisissä tutkimuksissa lymfoomien esiintymistiheys infliksimabia saaneilla potilailla oli suurempi kuin normaaliväestössä on odotettavissa, mutta lymfoomien ilmaantuminen oli harvinaista. Markkinoillaolon aikaisessa seurannassa on TNF-antagonisteja saaneilla potilailla raportoitu leukemiaa. Taustalla oleva lymfooma- ja leukemiariski on suurentunut nivelreumapotilailla, joilla on pitkäikäinen, hyvin aktiivinen ja tulehduksellinen tauti, mikä vaikeuttaa riskin arviointia.

Eksploratiivisessa kliinisessä tutkimuksessa, jossa arvioitiin infliksimabin käyttöä kohtalaista tai vaikeaa keuhkohtaumatautia (COPD) sairastavilla potilailla, infliksimabia saaneilla raportoitiin enemmän maligniteetteja kuin verrokkiryhmässä. Kaikki potilaat olivat tupakoineet runsaasti. Varovaisuutta on noudatettava harkittaessa hoitoa potilaille, joilla maligniteettiriski on kohonnut runsaan tupakoinnin vuoksi.

Nykytiedon mukaan lymfoomien tai muiden maligniteettien kehittymisen mahdollisuutta ei voi sulkea pois TNF-salpaajahoidosta saaneilla potilailla (ks. kohta 4.8). Varovaisuutta on noudatettava harkittaessa TNF-salpaajahoidosta potilaille, joilla on aiemmin todettu maligniteetti tai kun harkitaan hoidon jatkamista potilaille, joille kehittyy maligniteetti.

Varovaisuutta on noudatettava myös psoriaasipotilailla, jotka ovat aiemmin saaneet laajasti immunosuppressanttihoitoa tai pitkäaikaisesti PUVA-hoitoa.

TNF-estäjiä, mukaan lukien infliksimabia, saaneilla lapsilla, nuorilla ja nuorilla aikuisilla (22-vuotiailla ja sitä nuoremmilla) on markkinoillaolon aikaisessa seurannassa raportoitu maligniteetteja, joista osa on johtanut kuolemaan. Potilaat olivat aloittaneet hoidon viimeistään 18 vuoden iässä. Noin puolet

tapauksista oli lymfoomia. Muut olivat erilaisia maligniteetteja ja niihin kuului harvinaisia maligniteetteja, jotka tavallisesti liittyvät immunosuppressioon. Maligniteettien kehittymisen mahdollisuutta ei voi sulkea pois TNF-estäjiä saaneilla potilailla.

Markkinoillaolonaikana on raportoitu hepatospleenistä T-solulymfoomaa (HSTCL) potilailla, joita on hoidettu TNF-salpaajilla, mukaan lukien infliksimabi. Tällä harvinaisella T-solulymfoomatyyppillä on hyvin aggressiivinen taudinkulku ja se johtaa yleensä kuolemaan. Lähes kaikki potilaat olivat saaneet atsatiopriini- tai 6-merkaptopuriinihoitoa samanaikaisesti tai välittömästi ennen TNF-salpaajahoidoa. Suuri enemmistö infliksimabiin liittyvistä tapauksista on esiintynyt Crohnin tautia tai haavaista koliittia sairastavilla potilailla, ja useimmat tapauksista raportoitiin kasvuikäisillä tai nuorilla aikuisilla miehillä. Atsatiopriinin tai 6-merkaptopuriinin kanssa yhdessä annettavan infliksimabiyhdistelmähoidon mahdollista riskiä pitää harkita tarkkaan. Hepatospleenisen T-solulymfooman riskiä ei voida sulkea pois infliksimabihoitoa saavilla potilailla (ks. kohta 4.8).

Melanoomaa ja merkelinsolukarsinoomaa on raportoitu TNF-salpaajahoidoa, mukaan lukien infliksimabia, saaneilla potilailla (ks. kohta 4.8). On suositeltavaa tehdä säännöllinen ihotutkimus, erityisesti potilaille, joilla on ihosyövän riskitekijöitä.

Retrospektiivisessä, väestöpohjaisessa kohorttitutkimuksessa, jossa käytettiin tietoja Ruotsin kansallisista terveydenhuollon rekistereistä, havaittiin infliksimabia saaneilla nivelreumaa sairastavilla naisilla kohdunkaulan syövän lisääntyneen verrattuna potilaisiin, jotka eivät olleet saaneet biologista lääkettä, tai normaaliväestöön, mukaan lukien yli 60-vuotiaat. Infliksimabihoitoa saavien naisten, myös yli 60-vuotiaiden, säännöllisiä seulontatutkimuksia pitää jatkaa.

Kaikkia niitä haavaista koliittia sairastavia potilaita, joilla on lisääntynyt dysplasian tai paksusuolisyövän riski (esim. potilaat, joilla on pitkäaikainen haavainen koliitti tai primaari sklerosoiva sappitietulehdus) tai joilla on aiemmin ollut dysplasia tai paksusuolisyöpä, pitää tarkkailla dysplasian varalta säännöllisin väliajoin ennen hoitoa sekä koko sairausjakson ajan. Tähän seurantaan pitää kuulua kolonoskopia ja biopsiat paikallisten suositusten mukaisesti. Tämänhetkiset tiedot eivät osoita, että infliksimabihoito vaikuttaisi dysplasian tai paksusuolisyövän kehittymisen riskiin.

Koska syöpävaaran lisääntymisen mahdollisuutta ei ole osoitettu infliksimabihoitoa saavilla potilailla, joilla on äskettäin diagnosoitu dysplasia, lääkärin pitää huolellisesti arvioida yksittäiselle potilaalle hoidon jatkamisesta aiheutuvat haitat ja hyödyt.

Sydämen vajaatoiminta

Infliksimabia on käytettävä varoen potilailla, joilla on lievä sydämen vajaatoiminta (NYHA:n luokat I–II). Potilaiden tilaa seurataan tarkoin. Infliksimabihoitoa ei saa jatkaa potilailla, joille ilmaantuu uusia tai pahenevia sydämen vajaatoiminnan oireita (ks. kohdat 4.3 ja 4.8).

Hematologiset reaktiot

TNF-estäjiä, mukaan lukien infliksimabia, saaneilla potilailla on raportoitu pansytopeniaa, leukopeniaa, neutropeniaa ja trombositopeniaa. Kaikkia potilaita pitää neuvoa hakeutumaan välittömästi lääkärin hoitoon, jos heille kehittyy veren dyskrasiaan viittaavia merkkejä ja oireita (esim. itsepintaista kuumetta, mustelmia, verenvuotoa, kalpeutta). Infliksimabihoiton lopettamista pitää harkita potilaille, joilla on varmistettu olevan merkittäviä hematologisia poikkeamia.

Muut

Infliksimabin pitkä puoliintumisaika pitää ottaa huomioon, jos suunnitellaan kirurgista toimenpidettä. Kirurgista hoitoa tarvitsevaa potilasta, joka saa infliksimabia, on tarkkailtava huolellisesti infektiin liittyvien ja liittymättömien komplikaatioiden varalta. Tilanteen mukaan on ryhdyttävä asianmukaisiin toimenpiteisiin (ks. kohta 4.8).

Crohnin taudin hoidon epäonnistuminen voi merkitä pitkälle edenneiden fibroottisten striktuurien esiintymistä, jotka saattavat vaatia kirurgista hoitoa. Ei ole olemassa näyttöä, että infliksimabi pahentaisi tai aiheuttaisi fibroottisia striktuureita.

Erietyiset potilasryhmät

Iäkkäät

Vakavien infektioiden ilmaantuvuus infliksimabihoitoa saaneilla 65-vuotiailla ja sitä vanhemmilla potilailla oli suurempi kuin alle 65-vuotiailla. Jotkut näistä tapauksista johtivat kuolemaan. Infektioiden riskiin on kiinnitettävä erityistä huomiota hoidettaessa iäkkäitä (ks. kohta 4.8).

Pediatriset potilaat

Infektiot

Kliinisissä tutkimuksissa infektoita on raportoitu useammin lapsipotilailla kuin aikuisilla (ks. kohta 4.8).

Rokotukset

On suositeltavaa, että lapsipotilailla, jos mahdollista, saatetaan kaikki yleisen rokotusohjelman mukaiset rokotukset ajan tasalle ennen infliksimabihoiton aloitusta. Infliksimabihoitoa saaville pediatrisille potilaille voidaan antaa samanaikaisesti rokotuksia, pois lukien elävät rokotteet (ks. kohdat 4.5 ja 4.6).

Maligniteetit ja lymfoproliferatiiviset sairaudet

TNF-estäjiä, mukaan lukien infliksimabia, saaneilla lapsilla, nuorilla ja nuorilla aikuisilla (22-vuotiailla ja sitä nuoremmilla) on markkinoillaolon aikaisessa seurannassa raportoitu maligniteetteja, joista osa on johtanut kuolemaan. Potilaat olivat aloittaneet hoidon viimeistään 18 vuoden iässä. Noin puolet tapauksista oli lymfoomia. Muut olivat erilaisia maligniteetteja ja niihin kuului harvinaisia maligniteetteja, jotka tavallisesti liittyvät immunosuppressioon. Maligniteettien kehittymisen mahdollisuutta ei voi sulkea pois TNF-estäjiä saaneilla lapsilla ja nuorilla.

Hepatospleenista T-solulymfoomaa on raportoitu markkinoillaolon aikaisessa seurannassa potilailla, jotka ovat saaneet TNF-salpaajia mukaan lukien infliksimabia. Tämä T-solulymfooman harvinainen muoto on erittäin aggressiivinen sairaus ja johtaa usein kuolemaan. Lähes kaikki potilaat olivat saaneet atsatiopriini- tai 6-merkaptopuriinihoitoa samanaikaisesti tai välittömästi ennen TNF-salpaajahoidon. Suuri enemmistö infliksimabiin liittyvistä tapauksista on esiintynyt potilailla, joilla on Crohnin tauti tai haavainen koliitti ja useimmat tapauksista raportoitiin kasvuikäisillä tai nuorilla aikuisilla miehillä. Atsatiopriinin tai 6-merkaptopuriinin ja infliksimabin yhdistelmähoidon mahdollista riskiä on mietittävä tarkoin. Hepatospleenisen T-solulymfooman kehittymisen riskiä infliksimabihoitoa saavilla potilailla ei voida sulkea pois (ks. kohta 4.8).

Apuaineet, joiden vaikutus tunnetaan

Natriumpitoisuus

Tämä lääkevalmiste sisältää alle 1 mmol natriumia (23 mg) per annos eli sen voidaan sanoa olevan ”natriumiton”. Flixabi kuitenkin laimennetaan 9 mg/ml:n (0,9 %) natriumkloridi-infuusionesteeseen. Tämä tulee ottaa huomioon potilailla, jotka noudattavat vähäsuolaista ruokavaliota (ks. kohta 6.6).

Polysorbaatti 80

Tämä lääkevalmiste sisältää 0,5 mg polysorbaatti 80:aa per injektio (20 ml:n injektio), joka vastaa 0,5 mg:aa/10 ml, kun valmiste saatetaan käyttövalmiiksi 10 ml:lla injektio- tai infuusionestettä. Polysorbaatit saattavat aiheuttaa allergisia reaktioita. Jos sinulla on allergioita, kerro asiasta lääkärille.

4.5 Yhteisvaikutukset muiden lääkevalmisteiden kanssa sekä muut yhteisvaikutukset

Yhteisvaikutustutkimuksia ei ole tehty.

Nivelreuma-, nivelpsoriaasi- ja Crohnin tautipotilailla on havaittu merkkejä, että metotreksaatin ja muiden immunomodulaattoreiden samanaikainen käyttö vähentää infliksimabi vasta-aineiden muodostumista ja lisää infliksimabin pitoisuutta plasmassa. Tulokset ovat kuitenkin epävarmoja johtuen seerumin infliksimabin ja infliksimabi vasta-aineiden määritysmenetelmien rajoituksista.

Kortikosteroideilla ei näytä olevan kliinisesti merkityksellistä vaikutusta infliksimabin farmakokinetiikkaan.

Yhdistelmähoitoa infliksimabilla ja muilla infliksimabin kanssa samaan käyttöaiheeseen annettavilla biologisilla lääkkeillä, mukaan lukien anakinra ja abatasepti, ei suositella (ks. kohta 4.4).

On suositeltavaa, että eläviä mikrobeja sisältäviä rokotteita ei anneta samanaikaisesti infliksimabin kanssa. Eläviä rokotteita ei myöskään suositella annettavan sikiökaudella infliksimabille altistuneille imeväisille 12 kuukauteen syntymän jälkeen. Jos imeväisen seerumin infliksimabitasot ovat havaitsemattomalla tasolla tai infliksimabia on annettu vain ensimmäisen raskauskolmanneksen aikana, elävien rokotteiden antamista voidaan harkita aikaisemmin, jos imeväisen katsotaan selkeästi siitä kliinisesti hyötyvän (ks. kohta 4.4).

Eläviä mikrobeja sisältävän rokotteen antaminen rintaruokitulle imeväselle ei ole suositeltavaa, kun äiti saa infliksimabia, ellei imeväisen seerumin infliksimabitasot ole havaitsemattomalla tasolla (ks. kohdat 4.4 ja 4.6).

On suositeltavaa, että hoidollisia tartunnanaiheuttajia ei anneta samanaikaisesti infliksimabin kanssa. (ks. kohta 4.4).

4.6 Hedelmällisyys, raskaus ja imetys

Naiset, jotka voivat tulla raskaaksi

Naisten, jotka voivat tulla raskaaksi, pitää harkita asianmukaisen ehkäisyn käyttöä ja jatkaa sen käyttöä vähintään 6 kuukautta viimeisen infliksimabihoidon jälkeen.

Raskaus

Kohtalainen määrä prospektiivisesti seurattuja raskauksia, joihin on liittynyt infliksimabialtistus ja jotka johtivat elävänä syntymiseen tiedossa olevin lopputuloksien, mukaan lukien noin 1 100 raskautta, joihin on liittynyt infliksimabialtistus ensimmäisen raskauskolmanneksen aikana, eivät viittaa epämuodostumien määrän lisääntymiseen vastasyntyneissä.

Pohjois-Euroopassa tehdystä havainnoivasta tutkimuksesta saatujen tietojen perusteella infliksimabille (joko immunomodulaattorien/kortikosteroidien kanssa tai ilman, 270 raskautta) raskauden aikana altistuneilla naisilla havaittiin kohonnut riski seuraaville (OR, 95 % CI; p-arvo): keisarinleikkaus (1,50, 1,14–1,96; p = 0,0032), ennenaikainen synnytys (1,48, 1,05–2,09; p = 0,024), pienikokoisuus gestatioiikään nähden (2,79, 1,54–5,04; p = 0,0007) ja alhainen syntymäpaino (2,03, 1,41–2,94; p = 0,0002) verrattuna naisiin, jotka olivat saaneet pelkästään immunomodulaattoreita ja/tai kortikosteroideja (6 460 raskautta). Infliksimabialtistuksen mahdollinen myötävaikutus ja/tai taustalla olevan sairauden vaikeusasteen vaikutus näihin tuloksiin on edelleen epäselvä.

Johtuen TNF α -inhibitiosta, raskauden aikana annettu infliksimabi saattaa vaikuttaa vastasyntyneen normaaliin immuunivasteeseen. Kehitystoksisuustutkimuksessa, joka tehtiin hiirillä käyttäen analogista vasta-ainetta, joka selektiivisesti estää hiirten TNF α :n funktionaalista aktiiviteettia, ei löytynyt todisteita emoon tai sikiöön liittyvästä toksisuudesta tai teratogeenisuudesta (ks. kohta 5.3).

On vain vähän tietoja kliinisetä käytöstä. Infliksimabia tulee käyttää raskauden aikana vain, jos se on selkeästi tarpeen.

Inflksimabi läpäisee istukan ja sitä on havaittu imeväisten seerumissa jopa 12 kuukauden ajan syntymän jälkeen. Sikiökaudella inflksimabilille altistuneilla imeväisillä saattaa olla suurentunut infektioriski, mukaan lukien vakavat, laajalle levinneet infektiot, jotka voivat johtaa kuolemaan. Elävien rokotteiden (esim. BCG-rokotteen) antamista sikiökaudella inflksimabilille altistuneille imeväisille ei suositella 12 kuukauteen syntymän jälkeen (ks. kohdat 4.4 ja 4.5). Jos imeväisen seerumin inflksimabitasot ovat havaitsemattomalla tasolla tai inflksimabia on annettu vain ensimmäisen raskauskolmanneksen aikana, elävien rokotteiden antamista voidaan harkita aikaisemmin, jos imeväisen katsotaan selkeästi siitä kliinisesti hyötyvän. Agranulosytoosia on myös raportoitu (ks. kohta 4.8).

Imetys

Julkaistusta kirjallisuudesta saatavat rajalliset tiedot osoittavat, että vähäisiä määriä inflksimabia on havaittu rintamaidossa, pitoisuuksina, jotka ovat enintään 5 % äidin seerumin tasosta. Inflksimabia on havaittu myös imeväisen seerumissa rintamaidon kautta tapahtuvan inflksimabialtistuksen jälkeen. Vaikka systeemisen altistuksen oletetaan olevan rintaruokitulla imeväisellä pieni, koska inflksimabi hajoaa suurilta osin ruoansulatuskanavassa, ei eläviä mikrobeja sisältävien rokotteiden antaminen rintaruokituille imeväisille ole suositeltavaa silloin, kun äiti saa inflksimabia, elleivät imeväisen seerumin inflksimabitasot ole havaitsemattomalla tasolla. Inflksimabia voidaan harkita käytettäväksi imetyksen aikana.

Hedelmällisyys

Ei ole riittävästi prekliinisiä tietoja, jotta voitaisiin tehdä johtopäätöksiä inflksimabin vaikutuksesta hedelmällisyyteen ja yleisiin lisääntymistoimintoihin (ks. kohta 5.3).

4.7 Vaikutus ajokykyyn ja koneidenkäyttökykyyn

Flixabi-valmisteella on vähäinen vaikutus ajokykyyn ja koneidenkäyttökykyyn, sillä se saattaa aiheuttaa esimerkiksi heite- tai kiertohuimausta (ks. kohta 4.8).

4.8 Haittavaikutukset

Turvallisuusprofiilin yhteenveto

Ylähengitystieinfektio oli yleisin kliinisissä tutkimuksissa raportoitu haittavaikutus. Sitä ilmeni 25,3 %:lla inflksimabia saaneista potilaista ja 16,5 %:lla verrokipotilaista. TNF-salpaajien käyttöön liittyneet vakavimmat inflksimabilla raportoidut haittavaikutukset olivat B-hepatiitin (HBV) reaktivaatio, kongestiivinen sydämen vajaatoiminta, vakavat infektiot (mukaan lukien sepsis, opportunistiset infektiot ja tuberkuloosi), seerumitauti (viivästyneet yliherkkyyssreaktiot), hematologiset reaktiot, systeeminen lupus erythematosus/lupuksen kaltainen oireyhtymä, demyelinoivat sairaudet, maksaan ja sappeen liittyvät tilat, lymfooma, hepatospleeninen T- solulymfooma, leukemia, merkelinsolukarsinoma, melanooma, pediatriinen syöpä, sarkoidoosi/sarkoidoosin kaltainen reaktio, intestinaalinen tai perianaalinen absessi (Crohnin taudissa) ja vakavat infuusioon liittyvät reaktiot (ks. kohta 4.4).

Haittavaikutustaulukko

Taulukossa 1 on lueteltu haittavaikutukset perustuen kliinisistä tutkimuksista saatuihin tietoihin sekä markkinoillaolon aikaisessa seurannassa raportoituihin haittavaikutuksiin, joista jotkut ovat olleet kuolemaan johtaneita. Haittavaikutukset on lueteltu elinjärjestelmäluokkien mukaan käyttäen seuraavanlaista esiintymistiheyden luokittelua: hyvin yleinen ($\geq 1/10$); yleinen ($\geq 1/100$, $< 1/10$); melko harvinainen ($\geq 1/1\,000$, $< 1/100$); harvinainen ($\geq 1/10\,000$, $< 1/1\,000$); hyvin harvinainen ($< 1/10\,000$); tuntematon (koska saatavissa oleva tieto ei riitä esiintyvyyden arviointiin). Haittavaikutukset on esitetty kussakin yleisyysluokassa haittavaikutuksen vakavuuden mukaan alenevassa järjestyksessä.

Taulukko 1
Haittavaikutukset kliinisissä tutkimuksissa ja markkinoillaolon aikaisessa seurannassa

Infektiot	
Hyvin yleinen:	Virusinfektio (esim. influenssa, herpes-virusinfektio)
Yleinen:	Bakteeri-infektiot (esim. sepsis, selluliitti, absessi)
Melko harvinainen:	Tuberkuloosi, sieni-infektiot (esim. kandidiaasi, kynsisilsa)
Harvinainen:	Aivokalvotulehdus, opportunisti-infektiot (kuten invasiiviset sieni-infektiot [pneumokystoosi, histoplasmoosi, aspergilloosi, koksidioidomykoosi, kryptokokkoosi, blastomykoosi], bakteeri-infektiot [poikkeava mykobakteeri-infektio, listerioosi, salmonelloosi] ja virusinfektiot [syttomegalovirus]), loisinfektiot, B-hepatiitin reaktivaatio
Tuntematon:	Rokotteen aiheuttama infektio (sikiökaudella infliksimabilille altistumisen jälkeen)*
Hyvän- ja pahanlaatuiset kasvaimet (mukaan lukien kystat ja polyypit)	
Harvinainen:	Lymfooma, non-Hodgkinin lymfooma, Hodgkinin tauti, leukemia, melanooma, kohdunkaulan syöpä
Tuntematon:	Hepatospleeninen T-solulymfooma (ensisijaisesti kasvuikäisillä ja nuorilla aikuisilla miehillä, joilla on Crohnin tauti tai haavainen koliitti), merkelinsolukarsinooma, Kaposin sarkooma
Veri ja imukudos	
Yleinen:	Neutropenia, leukopenia, anemia, lymfadenopatia
Melko harvinainen:	Trombosytopenia, lymfopenia, lymfosytoosi
Harvinainen:	Agranulosytoosi (muun muassa sikiökaudella infliksimabilille altistuneilla imeväisillä), tromboottinen trombosytopeninen purppura, pansytopenia, hemolyyttinen anemia, idiopaattinen trombosytopeninen purppura
Immuunijärjestelmä	
Yleinen:	Allerginen hengitystieoire
Melko harvinainen:	Anafylaktinen reaktio, lupuksen kaltainen oireyhtymä, seerumitauti tai seerumitaudin kaltainen reaktio
Harvinainen:	Anafylaktinen sokki, vaskuliitti, sarkoidoosin kaltainen reaktio
Aineenvaihdunta ja ravitsemus	
Melko harvinainen:	Dyslipidemia
Psyykkiset häiriöt	
Yleinen:	Masennus, unettomuus
Melko harvinainen:	Muistinmenetyt, levottomuus, sekavuus, uneliaisuus, hermostuneisuus
Harvinainen:	Apatia
Hermosto	
Hyvin yleinen:	Päänsärky
Yleinen:	Huimaus, heitehuimaus, heikentynyt tunto, tuntoharhat
Melko harvinainen:	Kouristuskohaus, neuropatia
Harvinainen:	Selkäytimen poikittaistulehdus, keskushermoston demyelinisoiva sairaus (multippeli skleroosia muistuttava sairaus ja optinen neuritti), perifeeriset demyelinisoivat sairaudet (kuten Guillain–Barrén oireyhtymä, krooninen

	inflammatorinen demyelinisoiva polyneuropatia ja multifokaalinen motorinen neuropatia)
Tuntematon:	Aivoverenkiertohäiriö, joka ajoittuu lähelle infuusion ajankohtaa
Silmät	
Yleinen:	Konjunktiviitti
Melko harvinainen:	Sarveiskalvotulehdus, periorbitaalinen turvotus, luomirauhasen tulehdus
Harvinainen:	Endofthalmiitti
Tuntematon:	Ohimenevä näkökyvyn menetys infuusion aikana tai 2 tunnin kuluessa infuusiosta
Sydän	
Yleinen:	Takykardia, palpitaatio
Melko harvinainen:	Sydämen vajaatoiminta (ilmaantuminen tai paheneminen), rytmihäiriö, pyörtyminen, bradykardia
Harvinainen:	Syanoosi, perikardiaalinen effuusio
Tuntematon:	Sydänlihasiskemia/sydäninfarkti
Verisuonisto	
Yleinen:	Hypotensio, hypertensio, ekkymoosi, kuumat aallot, punastuminen
Melko harvinainen:	Perifeerinen iskemia, tromboflebiitti, hematooma
Harvinainen:	Verenkiertoon liittyvä toimintahäiriö, petekia, vasospasmi
Hengityselimet, rintakehä ja välikarsina	
Hyvin yleinen:	Ylähengitystieinfektio, sinuiitti
Yleinen:	Alahengitystieinfektio (esim. bronkiitti, pneumonia), hengenahdistus, nenäverenvuoto
Melko harvinainen:	Keuhkoedeema, bronkospasmi, pleuriitti, pleuraeffuusio
Harvinainen:	Interstitiaalinen keuhkosairaus (mukaan lukien nopeasti etenevä sairaus, keuhkofibroosi ja pneumoniitti)
Ruoansulatuselimistö	
Hyvin yleinen:	Vatsakipu, pahoinvointi
Yleinen:	Gastrointestinaalinen verenvuoto, ripuli, dyspepsia, gastroesophageaalinen refluksi, ummetus
Melko harvinainen:	Suolen puhkeama, suolen ahtauma, divertikuliitti, pankreatiitti, huulitulehdus
Maksa ja sappi	
Yleinen:	Epänormaali maksan toiminta, aminotransferaasiarvojen kohoaminen
Melko harvinainen:	Maksatulehdus, hepatosellulaarinen vaurio, sappirakkotulehdus
Harvinainen:	Autoimmuunihepatiitti, ikterus
Tuntematon:	Maksan vajaatoiminta
Iho ja ihonalainen kudος	
Yleinen:	Psoriaasin puhkeaminen tai paheneminen, myös märkärakkulaisen psoriaasin (ensisijaisesti kämmeniin ja jalkapohjiin liittyvä), urtikaria, ihottuma, kutina, lisääntynyt hikoilu, ihon kuivuminen, sieni-ihottuma, ekseema, hiusten lähtö
Melko harvinainen:	Bulloosinen eruptio, seborrea, ruusufinni, ihon papillooma, hyperkeratoosi, epänormaali ihon pigmentaatio
Harvinainen:	Toksinen epidermaalinen nekrolyysi, Stevens-Johnsonin oireyhtymä, erythema multiforme, furunkuloosi, lineaarinen IgA-tauti (LABD), akuutti yleistynyt eksantematoottinen pustuloosi (AGEP), jäkälää muistuttavat reaktiot

Tuntematon:	Dermatomyosiitin oireiden paheneminen
Luusto, lihakset ja sidekudos	
Yleinen:	Artralgia, myalgia, selkäkipu
Munuaiset ja virtsatie	
Yleinen:	Virtsatieinfektio
Melko harvinainen:	Pyelonefriitti
Sukupuolielimet ja rinnat	
Melko harvinainen:	Emätintulehdus
Yleisoireet ja antopaikassa todettavat haitat	
Hyvin yleinen:	Infuusioon liittyvä reaktio, kipu
Yleinen:	Rintakipu, väsymys, kuume, pistokohdan reaktio, vilunväreet, turvotus
Melko harvinainen:	Hidastunut paraneminen
Harvinainen:	Granulomatoottinen leesio
Tutkimukset	
Melko harvinainen:	Positiivinen autovasta-aine, painonnousu ¹
Harvinainen:	Komplementtitekijän poikkeavuus
Vammat, myrkytykset ja hoitokomplikaatiot	
Tuntematon:	Toimenpiteen jälkeiset komplikaatiot (mukaan lukien infektiin liittyvät ja liittymättömät komplikaatiot)

* mukaan lukien nautatuberkuloosi (laajalle levinnyt BCG-infektio), ks. kohta 4.4

¹ Aikuisten kliinisten tutkimusten kontrolloidun ajanjakson 12 kuukauden kohdalla kaikissa käyttöaiheissa painonnousu oli keskimäärin 3,5 kg infliksimabian saaneilla potilailla ja vastaavasti 3,0 kg plaseboa saaneilla potilailla. Tulehduksellisten suolistosairauksien hoidossa painonnousu infliksimabian saaneilla potilailla oli keskimäärin 4,14 kg ja vastaavasti 3,0 kg plaseboa saaneilla potilailla, ja reumatologisten sairauksien hoidossa infliksimabian saaneilla potilailla 3,4 kg ja vastaavasti 3,0 kg plaseboa saaneilla potilailla.

Valikoitujen haittavaikutusten kuvaus

Infuusioon liittyvät reaktiot

Infuusioon liittyväksi reaktioksi määriteltiin kliinisissä tutkimuksissa mikä tahansa haittatapahtuma, joka ilmaantui infuusion aikana tai 1 tunnin kuluessa infuusion jälkeen. Faasin III kliinisissä tutkimuksissa 18 %:lle infliksimabian saaneista potilaista ja vastaavasti 5 %:lle plaseboa saaneista potilaista ilmaantui infuusioon liittyvä reaktio. Kaiken kaikkiaan suurempi osa pelkkää infliksimabian saaneista potilaista koki infuusioon liittyvän reaktion verrattuna potilaisiin, jotka saivat infliksimabian yhdessä immunomodulaattoreiden kanssa. Noin 3 % potilaista keskeytti hoidon infuusioon liittyvän reaktion vuoksi ja kaikki potilaat toipuivat reaktiosta joko lääkehoidolla tai ilman hoitoa. Niistä infliksimabian saaneista potilaista, joille ilmaantui infuusioon liittyvä reaktio induktiovaiheen aikana, ensimmäisten 6 viikon aikana, 27 % koki infuusioon liittyvän reaktion ylläpitovaiheen aikana, viikoilla 7–54. Niistä potilaista, jotka eivät saaneet infuusioon liittyvää reaktiota induktiovaiheen aikana, 9 % koki infuusioon liittyvän reaktion ylläpitovaiheen aikana.

Nivelreumapotilailla tehdyssä kliinisessä tutkimuksessa (ASPIRE) ensimmäiset 3 infuusiota annettiin 2 tunnin kestoisina. Tämän jälkeen infuusioiden kesto voitiin lyhentää jopa 40 minuuttiin potilailla, jotka eivät kokeneet vakavia infuusioon liittyviä reaktioita. Tässä tutkimuksessa 66 % potilaista (686/1040) sai vähintään yhden 90 minuuttia tai vähemmän kestäneen nopeutetun infuusion ja 44 % potilaista (454/1040) sai vähintään yhden 60 minuuttia tai vähemmän kestäneen nopeutetun infuusion. Niistä infliksimabipotilaista, jotka saivat vähintään yhden nopeutetun infuusion, 15 %:lla ilmeni infuusioon liittyviä reaktioita ja 0,4 %:lla ilmeni vakavia infuusioon liittyviä reaktioita.

Kliinisessä tutkimuksessa Crohnin tautia sairastavilla potilailla (SONIC) infuusioon liittyviä reaktioita ilmaantui 16,6 %:lle (27/163) pelkkää infliksimabian saaneista potilaista, 5 %:lle (9/179) infliksimabian yhdessä atsatiopriinin kanssa saaneista potilaista ja 5,6 %:lle (9/161) pelkkää atsatiopriinia saaneista

potilaista. Yhdelle pelkkää infliksimabia saaneelle potilaalle ilmaantui vakava infuusioon liittyvä reaktio (< 1 %).

Infliksimabin markkinoillaolon aikaisten kokemusten mukaan lääkkeen käyttöön on liittynyt anafylaksin kaltaisia reaktioita mukaan lukien kurkunpään/nielun turvotus ja vaikea bronkospasmi sekä kouristuskohauksia (ks. kohta 4.4).

Ohimenevää näkökyvyn menetystä infliksimabi-infuusion aikana tai 2 tunnin kuluessa infuusiosta on raportoitu. Sydänlihaskemiala/sydäninfarkteja ja rytmihäiriöitä (osa kuolemaan johtaneita) on raportoitu; jotkut tapauksista ajoittuvat lähelle infliksimabi-infuusiota; aivoverenkiertohäiriöitä on myös raportoitu ja ne ajoittuivat lähelle infliksimabi-infuusiota.

Infuusioon liittyvät reaktiot, kun infliksimabihoito aloitetaan uudelleen

Kliinisessä tutkimuksessa kohtalaista tai vaikeaa psoriaasia sairastavilla potilailla arvioitiin pitkäaikaisen ylläpito-hoidon tehoa ja turvallisuutta verrattuna hoidon aloittamiseen uudelleen infliksimabin induktiohoidon annostuksella (enintään neljä infuusiota viikoilla 0, 2, 6 ja 14) taudin äkillisen pahenemisvaiheen jälkeen. Potilaat eivät saaneet mitään samanaikaista immunosuppressanttihoitoa. Hoidon uudelleen aloittaneiden ryhmässä 4 % potilaista (8/219) ja vastaavasti ylläpito-hoidossa < 1 % potilaista (1/222) sai vakavan infuusioon liittyvän reaktion. Valtaosa vakavista infuusioon liittyvistä reaktioista ilmaantui toisen infuusion aikana viikolla 2. Viimeisen ylläpito-hoidon annoksen ja ensimmäisen uudelleen aloitetun induktiohoidon annoksen välinen aika vaihteli välillä 35–231 päivää. Oireita olivat mm. hengenahdistus, urtikaria, kasvojen turvotus ja hypotensio. Kaikissa tapauksissa infliksimabihoito lopetettiin ja/tai aloitettiin muu hoito, jolla merkit ja oireet hävisivät täysin.

Viivästynyt yliherkkyys

Kliinisissä tutkimuksissa viivästyneet yliherkkyysreaktiot ovat olleet harvinaisia ja niitä on esiintynyt alle vuoden pituisten infliksimabitaukojen jälkeen. Psoriaasitutkimuksissa viivästyneitä yliherkkyysreaktioita esiintyi aikaisessa hoidon vaiheessa. Merkkejä ja oireita ovat olleet myalgia ja/tai artralgia, joihin liittyy kuume ja/tai ihottuma. Joillain potilailla oli kutinaa, kasvojen, käsien tai huulten turvotusta, dysfagiaa, urtikariaa, kurkkukipua ja päänsärkyä.

Ei ole riittävästi tietoa viivästyneiden yliherkkyysreaktioiden esiintymistiheydestä yli vuoden pituisen infliksimabitauon jälkeen, mutta kliinisistä tutkimuksista saadut vähäiset tiedot viittaavat siihen, että viivästyneiden yliherkkyysreaktioiden mahdollisuus kasvaa infliksimabitauon pidettäessä (ks. kohta 4.4). Vuoden pituisessa kliinisessä tutkimuksessa toistuvina infuusiaina Crohnin tautia sairastavilla potilailla (ACCENT I tutkimus) seerumitaudin kaltaisten reaktioiden ilmaantuvuus oli 2,4 %.

Immunogeenisuus

Infuusioon liittyvien reaktioiden kehittymisen todennäköisyys oli suurempi (noin 2–3-kertainen) potilailla, joille kehittyi infliksimabi vasta-aineita. Samanaikainen immunosuppressiivinen hoito näytti vähentävän infuusioon liittyvien reaktioiden yleisyyttä.

Kliinisissä tutkimuksissa käytettäessä infliksimabia kerta-annoksina ja toistuvina annoksina 1–20 mg/kg, infliksimabi vasta-aineita havaittiin 14 %:lla jotain immunosuppressanttihoitoa saaneista potilaista ja 24 %:lla ilman immunosuppressanttihoitoa olleista potilaista. Niillä nivelreumapotilailla, jotka saivat metotreksaattihoitoa suositeltuina toistuvaisannoksina, 8 %:lla todettiin infliksimabi vasta-aineita. Nivelpsoriaasipotilailla, jotka saivat 5 mg/kg joko metotreksaatin kanssa tai ilman, vasta-aineita kehittyi kaiken kaikkiaan 15 %:lla potilaista (4 %:lla metotreksaattia saaneista ja 26 %:lla potilaista, jotka eivät saaneet metotreksaattia lähtötilanteessa). Niillä Crohnin tautia sairastavista potilaista, jotka saivat ylläpitohoitoa, infliksimabi vasta-aineita esiintyi kaikkiaan 3,3 %:lla immunosuppressantteja saaneista ja 13,3 %:lla potilaista, jotka eivät saaneet immunosuppressantteja. Vasta-aineiden esiintymistiheys oli 2–3 kertaa korkeampi potilailla, jotka saivat jaksoittaista hoitoa. Määritysmenetelmän rajoituksista johtuen negatiivinen tulos ei poissulkenut infliksimabi vasta-aineiden ilmaantumisen mahdollisuutta. Joillain potilailla, joilla kehittyi korkeita tiittereitä infliksimabi vasta-aineita, oli merkkejä alentuneesta tehosta. Psoriaasipotilailla, jotka saivat infliksimabia ylläpitohoitona ilman samanaikaisia immunomodulaattoreita, noin 28 %:lla kehittyi infliksimabi vasta-aineita (ks. kohta 4.4: ”Infuusioon liittyvät reaktiot ja yliherkkyys”).

Infektiot

Tuberkuloosia, bakteeri-infektioita mukaan lukien sepsis ja pneumonia, invasiivisia sieni-, virus- ja muita opportunisti-infektioita on todettu infliksimabia saaneilla potilailla. Jotkut näistä infektioista ovat olleet fataaleja; yleisimmin raportoituja opportunisti-infektioita, joilla kuolleisuus on yli 5 %, ovat pneumokystoosi, kandidiaasi, listerioosi ja aspergilloosi (ks. kohta 4.4).

Kliinisissä tutkimuksissa 36 % infliksimabia saaneista potilaista sai hoitoa infektioiden vuoksi, kun taas plaseboa saaneista potilaista hoitoa sai 25 %.

Kliinisissä tutkimuksissa nivelreumassa vakavien infektioiden mukaan lukien keuhkokuumeen esiintymistiheys oli korkeampi infliksimabia ja metotreksaattia saaneilla potilailla verrattuna pelkkää metotreksaattia saaneisiin, erityisesti annoksen 6 mg/kg tai enemmän saaneilla (ks. kohta 4.4).

Markkinoillaolon aikaisessa seurannassa infektiot ovat yleisin vakava haittavaikutus. Jotkut tapauksista ovat olleet fataaleja. Lähes puoleen raportoiduista kuolemantapauksista on liittynyt infektio. Tuberkuloositapauksia on raportoitu, toisinaan fataaleja, mukaan lukien keuhkotuberkuloosia sekä muualle kuin keuhkoihin paikantuvaa tuberkuloosia (ks. kohta 4.4).

Maligniteetit ja lymfoproliferatiiviset sairaudet

Infliksimabilla tehdyissä kliinisissä tutkimuksissa, joissa hoidettiin 5 780 potilasta, mikä vastasi 5 494 potilasvuotta, havaittiin 5 lymfoomatapausta ja 26 non-lymfoomamaligniteettiä. Vastaavasti 1 600:n plaseboa saaneen potilaan ryhmässä (vastasi 941 potilasvuotta) ei todettu yhtään lymfoomaa ja 1 non-lymfoomamaligniteettiä.

Infliksimabilla tehdyissä jopa 5 vuoden pituisissa pitkäaikaista turvallisuutta selvittävissä kliinisissä seurantatutkimuksissa, mitkä edustivat 6 234 potilasvuotta (3 210 potilasta), raportoitiin 5 lymfoomatapausta sekä 38 non-lymfoomamaligniteettiä.

Markkinoillaolon aikaisessa seurannassa on raportoitu myös maligniteetteja mukaan lukien lymfoomaa (ks. kohta 4.4).

Eksploratiivisessa kliinisessä tutkimuksessa kohtalaista tai vaikeaa COPD-tautia sairastavilla potilailla, jotka tupakoivat tai olivat aiemmin tupakoineet, 157 aikuista potilasta sai infliksimabia samansuuruisina annoksina kuin käytetään nivelreumassa ja Crohnin taudissa. Yhdeksälle näistä potilaista kehittyi maligniteetti, mukaan lukien yksi lymfooma. Seuranta-ajan pituuden mediaani oli 0,8 vuotta (esiintymistiheys 5,7 % [95 %:n luottamusväli 2,65 % – 10,6 %]. 77 verrokkipotilasta kohden raportoitiin yksi maligniteetti (seuranta-ajan pituuden mediaani oli 0,8 vuotta; esiintymistiheys 1,3 % [95 %:n luottamusväli 0,03 % – 7,0 %]. Pääosa maligniteeteista kehittyi keuhkojen tai pään ja kaulan alueelle.

Väestöpohjaisessa retrospektiivisessä kohorttitutkimuksessa havaittiin nivelreumaa sairastavilla infliksimabia saaneilla naisilla kohdunkaulan syövän lisääntyneen verrattuna potilaisiin, jotka eivät olleet saaneet biologista lääkettä, tai normaaliväestöön, mukaan lukien yli 60-vuotiaat (ks. kohta 4.4).

Markkinoillaolon aikana on lisäksi raportoitu hepatospleenisiä T-solulymfooma -tapauksia potilailla, joita on hoidettu infliksimabilla. Suuri enemmistö tapauksista on esiintynyt potilailla, joilla on Crohnin tauti tai haavainen koliitti ja useimmat heistä olivat kasvuikäisiä tai nuoria aikuisia miehiä (ks. kohta 4.4).

Sydämen vajaatoiminta

Faasi II:n tutkimuksessa, jossa arvioitiin infliksimabia sydämen vajaatoiminnassa, todettiin infliksimabia saaneilla potilailla enemmän sydämen vajaatoiminnan pahentumisesta johtunutta kuolleisuutta. Näin oli erityisesti niillä, jotka saivat suurimman annoksen 10 mg/kg (ts. kaksi kertaa hyväksytty enimmäisannos). Tässä tutkimuksessa 150 potilasta, joilla oli NYHA:n luokkaa III–IV oleva sydämen vajaatoiminta (ejektiofraktio ≤ 35 %) saivat kolme infliksimabi-infuusiota annoksilla 5 mg/kg, 10 mg/kg tai plaseboa kuuden viikon ajan. Viikolla 38 101:sta infliksimabia saaneesta potilaasta oli

menehtynyt 9 (2 potilasta 5 mg/kg:n ryhmässä ja 7 potilasta 10 mg/kg:n ryhmässä), kun 49 potilaan plaseboryhmässä kuolemantapauksia oli yksi.

Infliksimabia saavilla potilailla on valmisteen markkinoillaoloaikana raportoitu sydämen vajaatoiminnan pahenemista, johon voi liittyä tunnistettavia presipitaatiotekijöitä. Myös sydämen vajaatoiminnan puhkeamista on markkinoillaoloaikana raportoitu mukaan lukien sydämen vajaatoimintaa potilailla, joilla ei ole aiempaa tiedossa olevaa kardiovaskulaarista sairautta. Muutamat näistä potilaista ovat olleet alle 50-vuotiaita.

Maksaan ja sappeen liittyvät tapahtumat

Kliinisissä tutkimuksissa on havaittu lievää tai kohtalaista ALAT- ja ASAT-arvojen kohoamista infliksimabia saavilla potilailla. Tila ei ole kuitenkaan edennyt vaikeaksi maksavaurioksi. Vähintään viisinkertaisesti yli normaalin ylärajan kohonneita ALAT-arvoja on havaittu (ks. taulukko 2). Aminotransferaasiarvojen (ALAT yleisemmin kuin ASAT) kohoamista havaittiin useammin infliksimabia saavilla potilailla kuin verrokeilla, näin sekä annettaessa infliksimabia yksin että yhdessä muiden immunosuppressiivisten aineiden kanssa. Yleensä aminotransferaasipikkeamat olivat ohimeneviä, vaikkakin joillain potilailla arvot säilyivät koholla pitkään. Yleensä potilaat, joilla ALAT- ja ASAT-arvot kohosivat, olivat oireettomia. Nämä arvojen poikkeavuudet vähenivät tai hävisivät joko jatkamalla infliksimabin antoa, keskeyttämällä se tai muuttamalla muuta samanaikaista hoitoa. Markkinoillaolon aikaisessa seurannassa infliksimabia saaneilla potilailla on raportoitu ikterusta ja maksatulehdusta, ja näistä muutamia on liittynyt autoimmuunihepatiitin piirteitä (ks. kohta 4.4).

Taulukko 2

Niiden potilaiden osuus, joilla ALAT-aktiivisuus on kohonnut kliinisissä tutkimuksissa

Käyttöaihe	Potilaiden lukumäärä ³		Mediaani seuranta-aika (viikkoja) ⁴		≥ 3 x normaalin yläraja		≥ 5 x normaalin yläraja	
	plasebo	infliksimabi	plasebo	infliksimabi	plasebo	infliksimabi	plasebo	infliksimabi
Nivelreuma ¹	375	1087	58,1	58,3	3,2 %	3,9 %	0,8 %	0,9 %
Crohnin tauti ²	324	1034	53,7	54,0	2,2 %	4,9 %	0,0 %	1,5 %
Crohnin tauti lapsilla	N/A	139	N/A	53,0	N/A	4,4 %	N/A	1,5 %
Haavainen koliitti	242	482	30,1	30,8	1,2 %	2,5 %	0,4 %	0,6 %
Haavainen koliitti lapsilla	N/A	60	N/A	49,4	N/A	6,7 %	N/A	1,7 %
Selkärankareuma	76	275	24,1	101,9	0,0 %	9,5 %	0,0 %	3,6 %
Nivel-psoriaasi	98	191	18,1	39,1	0,0 %	6,8 %	0,0 %	2,1 %
Plakki-psoriaasi	281	1175	16,1	50,1	0,4 %	7,7 %	0,0 %	3,4 %

¹ Plasebopotilaat saivat metotreksaattia, kun taas infliksimabipotilaat saivat sekä infliksimabia että metotreksaattia.

² Plasebopotilaat kahdessa faasi III:n tutkimuksessa Crohnin taudissa, ACCENT I ja ACCENT II, saivat 5 mg/kg alkuannoksen infliksimabia tutkimuksen alussa ja käyttivät plaseboa ylläpitovaiheessa. Potilaat, jotka satunnaistettiin plaseboylläpitoryhmään ja myöhemmin vaihdettiin saamaan infliksimabia, ovat mukana infliksimabiryhmässä ALAT-analyyseissä. Crohnin taudin faasin IIb SONIC-tutkimuksessa plasebopotilaat saivat aktiivina vertailuvalmisteena atsatiopriinia 2,5 mg/kg/vrk plasebo-infusioiden lisäksi.

³ Niiden potilaiden lukumäärä, joilta arvioitiin ALAT.

⁴ Mediaani seuranta-aika perustuu hoidettuihin potilaisiin.

Tumavasta-aineet (ANA)/kaksisäikeisen anti-DNA:n (dsDNA) vasta-aineet

Kliinisten tutkimusten aikana noin puolet infliksimabia saaneista potilaista, jotka olivat tutkimuksen lähtötilanteessa ANA-negatiivisia, tulivat ANA-positiivisiksi tutkimuksen aikana. Vastaava luku plaseboa saaneilla potilailla oli yksi viidesosa. Uusia anti-dsDNA-vasta-aineita määritettiin noin 17 %:lla infliksimabihoitoa saaneista potilaista ja 0 %:lla plaseboa saaneista. Viimeisessä arvioissa 57 %

infliksimabia saaneista potilaista pysyi anti-dsDNA-positiivisena. Lupusta ja lupuksen kaltaista oireyhtymää raportoitiin kuitenkin harvoin (ks. kohta 4.4).

Pediatriset potilaat

Potilaat, joilla on lastenreuma (juveniili reumatoidiartriitti)

Infliksimabia tutkittiin kliinisessä tutkimuksessa 120 potilaalla (ikäryhmä 4–17-vuotiaat), joilla oli aktiivinen lastenreuma huolimatta metotreksaattihoidosta. Potilaat saivat 3 tai 6 mg/kg infliksimabia kolmen annoksen induktiohoitona (3 mg/kg viikoilla 0, 2 ja 6 tai 6 mg/kg viikoilla 14, 16 ja 20) ja sen jälkeen ylläpitohoitona joka 8. viikko, samanaikaisesti metotreksaatin kanssa.

Infuusioon liittyvät reaktiot

Infuusioon liittyviä reaktioita esiintyi 35 %:lla lastenreumaa sairastavista potilaista, jotka saivat 3 mg/kg ja 17,5 %:lla potilaista, jotka saivat 6 mg/kg. 3 mg/kg infliksimabia saaneiden ryhmässä 4 potilasta 60:sta sai vakavan infuusioon liittyvän reaktion ja kolmella potilaalla raportoitiin mahdollinen anafylaktinen reaktio (niistä 2 oli vakavien infuusioon liittyvien reaktioiden joukossa). 6 mg/kg saaneiden ryhmässä 2 potilaalla 57:stä oli vakava infuusioon liittyvä reaktio, toisella heistä oli mahdollisesti anafylaktinen reaktio (ks. kohta 4.4).

Immunogeenisuus

Infliksimabille kehittyi vasta-aineita 38 %:lla potilaista, jotka saivat 3 mg/kg ja 12 %:lla potilaista, jotka saivat 6 mg/kg. Vasta-ainetiitterit olivat huomattavasti korkeammat 3 mg/kg saaneilla kuin 6 mg/kg saaneiden ryhmässä.

Infektiot

Infektioita todettiin 68 %:lla (41/60) lapsista, jotka saivat 3 mg/kg 52 viikon ajan, 65 %:lla (37/57) lapsista, jotka saivat infliksimabia 6 mg/kg 38 viikon ajan ja 47 %:lla (28/60) lapsista, jotka saivat plaseboa 14 viikon ajan (ks. kohta 4.4).

Crohnin tautia sairastavat lapset

Seuraavia haittavaikutuksia raportoitiin useammin Crohnin tautia sairastavilla lapsipotilailla REACH-tutkimuksessa (ks. kohta 5.1) kuin aikuisilla Crohnin tautia sairastavilla: anemia (10,7 %), verta ulosteessa (9,7 %), leukopenia (8,7 %), punastuminen (8,7 %), virusinfektio (7,8 %), neutropenia (6,8 %), bakteeri-infektio (5,8 %) ja hengityselinten allerginen reaktio (5,8 %). Lisäksi raportoitiin luunmurtumia (6,8 %), mutta syy-yhteyttä ei kuitenkaan ole osoitettu. Muita huomioonotettavia seikkoja käsitellään alla.

Infuusioon liittyvät reaktiot

REACH-tutkimuksessa 17,5 % satunnaistetuista potilaista sai yhden tai useampia infuusioon liittyviä reaktioita. Vakavia infuusioon liittyviä reaktioita ei tavattu. Kaksi potilasta REACH-tutkimuksessa sai ei-vakavan anafylaktisen reaktion.

Immunogeenisuus

Kolmella (2,9 %) lapsipotilaalla havaittiin infliksimabin vasta-aineita.

Infektiot

REACH-tutkimuksessa 56,3 %:lla satunnaistetuista infliksimabia saaneista potilaista raportoitiin infektioita. Infektioita raportoitiin useammin potilailla, jotka saivat infuusion joka 8. viikko kuin infuusion joka 12. viikko saaneilla (73,6 % vs. 38,0 %). Vakavia infektioita raportoitiin 3 potilaalla joka 8. viikon ja 4 potilaalla joka 12. viikon ylläpitohoitoryhmässä. Yleisimmät raportoidut infektiot olivat ylempien hengityselinten infektio sekä nielutulehdus ja yleisin raportoitu vakava infektio oli absessi. Keuhkokuumetta raportoitiin kolmella (yksi vakava) ja herpes zoster -infektio kahdella potilaalla (molemmat ei-vakavia).

Haavaista koliittia sairastavat lapset

Pediatrisessa haavaisen koliitin (C0168T72) ja aikuisten haavaisen koliitin (ACT 1 ja ACT 2) tutkimuksissa raportoidut haittavaikutukset olivat kaiken kaikkiaan yleensä yhdenmukaisia. C0168T72-

tutkimuksessa yleisimmät haittavaikutukset olivat ylempien hengitysteiden infektio, nielutulehdus, vatsakipu, kuume ja päänsärky. Yleisin haittavaikutus oli haavaisen koliitin paheneminen, jonka esiintyvyys oli suurempi potilailla, jotka olivat joka 12. viikon hoito-ohjelmassa kuin potilailla, jotka olivat joka 8. viikon hoito-ohjelmassa.

Infuusioon liittyvät reaktiot

Kaikkiaan kahdeksan (13,3 %) 60 hoidetusta potilaasta sai yhden tai useamman infuusioon liittyvän reaktion, joista neljä 22:sta (18,2 %) joka 8. viikon ja kolme 23:sta (13,0 %) joka 12. viikon ylläpitohoitoryhmässä. Vakavia infuusioon liittyviä reaktioita ei raportoitu. Kaikki infuusioon liittyvät reaktiot olivat lieviä tai kohtalaisia.

Immunogeenisuus

Neljällä (7,7 %) potilaalla havaittiin infliksimabin vasta-aineita 54 viikon aikana.

Infektiot

Infektioita raportoitiin 31:llä (51,7 %) 60 hoidetusta potilaasta C0168T72-tutkimuksessa ja 22 (36,7 %) tarvitsi oraalista tai parenteraalista antimikrobiaalista hoitoa. Infektioita saaneiden potilaiden osuus C0168T72-tutkimuksessa oli samanlainen kuin Crohnin tautia sairastavien lapsipotilaiden tutkimuksessa (REACH), mutta suurempi kuin aikuispotilaiden haavaisen koliitin tutkimuksissa (ACT 1 ja ACT 2). Infektioiden yleinen esiintyvyys C0168T72-tutkimuksessa oli 13/22 (59 %) joka 8. viikon ylläpitohoitoryhmässä ja 14/23 (60,9 %) joka 12. viikon ylläpitohoitoryhmässä. Ylempien hengitysteiden infektio (7/60 [12 %]) ja nielutulehdus (5/60 [8 %]) olivat useimmiten raportoidut hengityselinten infektiot. Vakavia infektioita raportoitiin 12 %:lla (7/60) kaikista hoidetuista potilaista.

Tässä tutkimuksessa oli enemmän potilaita 12–17-vuotiaiden ikäryhmässä (45/60 [75,0 %]) kuin 6–11-vuotiaiden ikäryhmässä (15/60 [25,0 %]). Potilasmäärä kummassakin alaryhmässä on liian pieni, jotta voitaisiin tehdä lopullisia johtopäätöksiä iän vaikutuksesta haittatapahtumiin. Nuorempien ikäryhmässä suurempi määrä potilaita sai vakavia haittavaikutuksia ja keskeytti hoidon haittavaikutusten vuoksi kuin vanhempien ikäryhmässä. Myös infektioita saaneiden määrä oli suurempi nuorempien ikäryhmässä, kun taas vakavia infektioita saaneiden määrä oli samanlainen näissä kahdessa ikäryhmässä. Haittavaikutuksia ja infuusioon liittyviä reaktioita saaneiden määrät olivat kaiken kaikkiaan samanlaiset 6–11-vuotiaiden ja 12–17-vuotiaiden ikäryhmien välillä.

Markkinoillaolon aikaiset kokemukset

Markkinoillaolon aikana infliksimabia saaneilla lapsipotilailla spontaanisti raportoituihin vakaviin haittavaikutuksiin ovat kuuluneet maligniteetit mukaan lukien hepatospleeninen T-solulymfooma, ohimenevä maksaentsyymien poikkeavuus, lupuksen kaltainen oireyhtymä ja positiiviset autovasta-aineet (ks. kohdat 4.4 ja 4.8).

Lisätietoa erityisistä potilasryhmistä

Läkkäät

Kliinisissä nivelreumatutkimuksissa vakavien infektioiden ilmaantuvuus oli suurempi infliksimabia yhdessä metotreksaatin kanssa saaneilla 65-vuotiailla ja sitä vanhemmilla potilailla (11,3 %) kuin alle 65-vuotiailla (4,6 %). Pelkkää metotreksaattia saaneilla potilailla vakavien infektioiden ilmaantuvuus oli 5,2 % 65-vuotiailla ja sitä vanhemmilla potilailla ja 2,7 % alle 65-vuotiailla potilailla (ks. kohta 4.4).

Epäillyistä haittavaikutuksista ilmoittaminen

On tärkeää ilmoittaa myyntiluvan myöntämisen jälkeisistä lääkevalmisteiden epäillyistä haittavaikutuksista. Se mahdollistaa lääkevalmisteiden hyöty-haittatasapainon jatkuvan arvioinnin. Terveystieteiden tutkimuskeskuksesta pyydetään ilmoittamaan kaikista epäillyistä haittavaikutuksista [liitteessä V](#) luetellun kansallisen ilmoitusjärjestelmän kautta.

4.9 Yliannostus

Yliannostustapauksia ei ole raportoitu. Jopa 20 mg/kg:n suuruisia kerta-annoksia on annettu ilman, että on ilmennyt myrkytysoireita.

5. FARMAKOLOGISET OMINAISUUDET

5.1 Farmakodynamiikka

Farmakoterapeuttinen ryhmä: Immunosuppressantit, tuumorinekroositekijä alfan (TNF- α) estäjät, ATC-koodi: L04AB02.

Flixabi on ns. biosimilaari lääkevalmiste. Yksityiskohtaisempaa tietoa on saatavilla Euroopan lääkeviraston verkkosivulta: <https://www.ema.europa.eu>.

Vaikutusmekanismi

Infliksimabi on kimeerinen ihmisen ja hiiren monoklonaalinen vasta-aine, joka sitoutuu korkealla affiniteetilla TNF α :n sekä liukoisiin että transmembraanisiin muotoihin, mutta ei lymfotoksiini- α :aan (TNF- β).

Farmakodynaamiset vaikutukset

Infliksimabi estää TNF α :aa toimimasta tehokkaasti monissa *in vitro* -eläinkokeissa. Infliksimabi esti transgeenisissa hiirissä ihmisen TNF α :n ekspression aiheuttaman polyartriitin kehittymisen ja aikaansai niveleroosioiden paranemisen, kun hoito aloitettiin sairauden alkamisen jälkeen. *In vivo*, infliksimabi muodostaa nopeasti pysyviä yhdisteitä ihmisen TNF α :n kanssa. Tämä on TNF α :n bioaktiivisuuden menetykselle rinnasteinen prosessi.

Nivelreumapotilailla on havaittu TNF α -pitoisuuden nousua nivelissä ja se korreloi kohonneen taudin aktiivisuuden kanssa. Infliksimabihoito vähensi nivelreumassa tulehdussolujen infiltraatiota kudoksiin nivelten tulehdusalueilla sekä soluadheesiota, kemoattraktiota ja kudoshajoamista välittävien molekyylien ekspressiota. Infliksimabihoiton jälkeen potilaiden seerumin interleukiini 6:n (IL-6) ja C-reaktiivisen proteiinin (CRP) tasot laskivat ja nivelreumapotilailla, joilla hemoglobiinitasot olivat alentuneet, hemoglobiinin tasot nousivat lähtötilanteeseen verrattuna. Perifeerisen veren lymfosyyttien määrä ei näyttänyt vähenevän merkittävästi, ei myöskään niiden proliferatiivinen vaste *in vitro* mitogeeniseen stimulaatioon verrattuna hoitamattomien potilaiden soluihin. Psoriaasipotilailla infliksimabihoito vähensi epidermaalista tulehdusta ja normalisoi psoriaasiplakkien keratinosyyttien erilaistumista. Nivelpsoriaasissa lyhytaikainen hoito infliksimabilla vähensi T-solujen ja verisuonten määrää nivelkalvossa ja psoriaattisella iholla.

Ennen infliksimabin antamista ja neljä viikkoa sen jälkeen otettujen paksusuolen biopsioiden histologisessa arvioinnissa paljastui, että todettavissa oleva TNF α oli vähentynyt huomattavasti. Crohnin tautia sairastavien potilaiden infliksimabihoiton ja seerumin usein koholla olevan, tulehduksesta kertovan CRP:n huomattavan vähenemisen todettiin myös olevan yhteydessä toisiinsa. Perifeeristen valkosolujen kokonaismäärissä oli tapahtunut vähäisiä muutoksia infliksimabihoitoa saaneilla potilailla, vaikka lymfosyytti-, monosyytti- ja neutrofiilimäärissä oli tapahtunut muutoksia normaalivaihtelun suuntaan. Infliksimabihoitoa saaneiden potilaiden perifeerisissä veren mononuklearisoluissa (PBM) ei ollut havaittavissa proliferatiivisten ärsykkeiden vastaanottavuuden heikkenemistä verrattuna niihin potilaisiin, jotka eivät olleet saaneet lääkettä. Infliksimabihoiton jäljiltä ei myöskään havaittu sanottavia muutoksia stimuloitujen PBM-solujen sytokiinituotannossa. Suolen limakalvolta otetulla biopsialla saadut lamina propria mononuklearisolut osoittivat infliksimabihoiton vähentäneen niiden solujen lukumäärää, jotka kykenevät tuottamaan TNF α :aa ja γ -interferonia. Histologisissa lisätutkimuksissa saatiin todisteita siitä, että infliksimabihoito vähentää inflammatoristen solujen infiltraatiota suolen vahingoittuneille alueille sekä tulehduksen merkkejä näillä alueilla. Suolen limakalvon

endoskoopissa tutkimuksissa on saatu näyttöä limakalvon paranemisesta infliksimabia saaneilla potilailla.

Kliininen teho ja turvallisuus

Nivelreuma aikuisilla

Infliksimabin teho arvioitiin kahdessa satunnaistetussa, kaksoissokkoutetussa, keskeisessä kliinisessä monikeskustutkimuksessa: ATTRACT ja ASPIRE. Molemmista tutkimuksista foolihapon, oraalisten kortikosteroidien (≤ 10 mg/vrk) ja/tai tulehduskipulääkkeiden (eli NSAIDien) käyttö vakioannoksina oli sallittu.

Tutkimuksen ensisijaiset pääteipisteet olivat nivelreuman merkkien ja oireiden väheneminen arvioituna American College of Rheumatologyn kriteereillä (ACR20 ATTRACT-tutkimuksessa, ACR-N ASPIRE-tutkimuksessa), rakenteellisten nivelvaurioiden estäminen ja fyysisen toimintakyvyn paraneminen. Merkkien ja oireiden väheneminen määriteltiin vähintään 20 %:n paranemisena (ACR20) sekä arkojen että turvonneiden nivelten lukumäärässä ja kolmessa seuraavista viidestä kriteeristä: (1) lääkärin yleisarvio, (2) potilaan yleisarvio, (3) toimintakyvyn mitta, (4) visuaalinen kipuaiteikko ja (5) lasko tai C-reaktiivinen proteiini. ACR-N käyttää samoja kriteerejä kuin ACR20, määritettynä siten, että otetaan alhaisin paranemisprosentti turvonneiden nivelten lukumäärässä, arkojen nivelten lukumäärässä ja jäljellä olevien viiden ACR-vasteen komponenttien mediaani. Rakenteellisia nivelvaurioita (eroosioita ja nivelraon kapenemista) sekä käsissä että jaloissa mitattiin muutoksena lähtötilanteesta kokonaispistemääränä van der Heijde -modifioidulla Sharpin asteikolla (0–440). Toimintakykyindeksiä (Health Assessment Questionnaire, HAQ, asteikko 0–3) käytettiin mittaamaan potilaiden fyysisen toimintakyvyn keskimääräistä muutosta lähtötilanteesta ajan myötä.

Plasebokontrolloidussa ATTRACT-tutkimuksessa vastetta arvioitiin viikoilla 30, 54 ja 102 428 potilaalla, joiden nivelreuma oli aktiivinen metotreksaattilääkityksestä huolimatta. Noin 50 % potilaista kuului toiminnalliseen III-luokkaan. Potilaat saivat plaseboa, 3 mg/kg tai 10 mg/kg infliksimabia viikoilla 0, 2 ja 6 ja sen jälkeen 4 tai 8 viikon välein. Kaikki potilaat saivat metotreksaattia vakioannoksina (mediaani 15 mg/viikko) kuuden kuukauden ajan ennen tutkimusta ja annos oli muuttumaton koko tutkimusajan.

Tulokset viikolta 54 (ACR20, kokonaispistemäärä van der Heijde -modifioidulla Sharpin asteikolla ja HAQ) on esitetty taulukossa 3. Kaikissa infliksimabiryhmissä havaittiin parempi kliininen vaste (ACR50 ja ACR70) viikoilla 30 ja 54 kuin pelkkää metotreksaattia saaneilla. Rakenteellisten nivelvaurioiden (eroosioiden ja nivelraon kapenemisen) etenemisnopeuden hidastumista havaittiin kaikissa infliksimabiryhmissä viikolla 54 (taulukko 3).

Viikolla 54 havaittu teho säilyi koko 102 viikon hoitoajan. Tutkimuksen keskeyttäneiden määrästä johtuen tehoeron suuruusluokkaa infliksimabiryhmän ja pelkkää metotreksaattia saaneiden välillä ei voida määrittää.

Taulukko 3
Vaikutus ACR20:een, rakenteelliseen niveltalvaurioon ja fyysiseen toimintakykyyn viikolla 54, ATTRACT

	Kontrolli ^a	infliksimabi ^b				Kaikki infliksimabit ^b
		3 mg/kg q 8 vko	3 mg/kg q 4 vko	10 mg/kg q 8 vko	10 mg/kg q 4 vko	
Potilaat, joilla ACR20 vaste/arviodut potilaat (%)	15/88 (17 %)	36/86 (42 %)	41/86 (48 %)	51/87 (59 %)	48/81 (59 %)	176/340 (52 %)
Kokonaispistemäärä ^d (van der Heijde -modifioitu Sharpin asteikko)						
Muutos lähtötilanteesta (keskiarvo ± SD ^c)	7,0 ± 10,3	1,3 ± 6,0	1,6 ± 8,5	0,2 ± 3,6	-0,7 ± 3,8	0,6 ± 5,9
Mediaani (interkvartiili alue)	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)
Potilaat, joilla ei taudin huononemista/arviodut potilaat (%) ^c	13/64 (20 %)	34/71 (48 %)	35/71 (49 %)	37/77 (48 %)	44/66 (67 %)	150/285 (53 %)
HAQ:n muutos lähtötilanteesta ajan myötä ^c (arviodut potilaat)	87	86	85	87	81	339
Keskiarvo ± SD ^c	0,2 ± 0,3	0,4 ± 0,3	0,5 ± 0,4	0,5 ± 0,5	0,4 ± 0,4	0,4 ± 0,4

^a kontrolli = Kaikilla potilailla aktiivinen nivelreuma huolimatta siitä, että saivat vakioannoksen metotreksaattia 6 kuukauden ajan ennen tutkimusta ja annos oli muuttumaton koko tutkimusajan. Oraalisten kortikosteroidien käyttö vakioannoksina (≤ 10 mg/vrk) ja/tai steroideihin kuulumattomien tulehduskipulääkkeiden (NSAIDien) käyttö oli sallittua ja folaattilisää annettiin.

^b kaikki infliksimabiannokset annettu yhdessä metotreksaatin ja folaatin kanssa ja osa kortikosteroidien ja/tai steroideihin kuulumattomien tulehduskipulääkkeiden (NSAIDien) kanssa.

^c p < 0,001, jokaiselle infliksimabiryhmälle vs. kontrolli

^d suurempi lukuarvo merkitsee suurempaa niveltalvauriota.

^e HAQ = Health Assessment Questionnaire, toimintakykyindeksi; suurempi lukuarvo merkitsee vähäisempää toiminnanvajausta.

ASPIRE-tutkimuksessa vastetta arvioitiin viikolla 54 1 004 potilaalla, jotka eivät aiemmin olleet saaneet metotreksaattia ja joilla oli varhaisen vaiheen (sairauden kesto enintään 3 vuotta, mediaani 0,6 vuotta) aktiivinen nivelreuma (turvonneiden nivelten määrän mediaani oli 19 ja arkojen nivelten vastaavasti 31). Kaikki potilaat saivat metotreksaattia (annos optimoitiin tasolle 20 mg/viikko viikkoon 8 mennessä) ja joko plaseboa, 3 mg/kg tai 6 mg/kg infliksimabia viikoilla 0, 2 ja 6 ja sen jälkeen joka 8. viikko. Tulokset viikolta 54 on esitetty taulukossa 4.

54 viikon pituisen hoidon jälkeen molemmilla metotreksaatin kanssa samanaikaisesti annetuilla infliksimabiannoksilla todettiin sairauden merkkien ja oireiden parantuneen tilastollisesti merkitsevästi enemmän kuin pelkällä metotreksaatilla, kun mitattiin ACR20-, 50- ja 70- vasteet saavuttaneiden potilaiden osuus.

ASPIRE-tutkimuksessa yli 90 %:lla potilaista saatiin vähintään kaksi arvioitavaa röntgenkuvaa. Rakenteellisten vaurioiden pahenemisnopeuden havaittiin pienenevän viikoilla 30 ja 54 infliksimabia ja metotreksaattia saaneiden ryhmissä verrattuna pelkkään metotreksaattiin.

Taulukko 4
Vaikutus ACRn-arvoon, rakenteelliseen nivelpuutukseen ja fyysiseen suoriutumiskykyyn viikolla 54, ASPIRE

	Plasebo + MTX	Infliksimabi + MTX		
		3 mg/kg	6 mg/kg	Yhdistetty
Satunnaistettuja potilaita	282	359	363	722
ACR:n paranemisprosentti				
Keskiarvo $\pm$ SD ^a	24,8 $\pm$ 59,7	37,3 $\pm$ 52,8	42,0 $\pm$ 47,3	39,6 $\pm$ 50,1
Muutos lähtötilanteesta van der Heijde -modifioitulla Sharpin asteikolla ^b				
Keskiarvo $\pm$ SD ^a	3,70 $\pm$ 9,61	0,42 $\pm$ 5,82	0,51 $\pm$ 5,55	0,46 $\pm$ 5,68
Mediaani	0,43	0,00	0,00	0,00
HAQ:n paraneminen verrattuna lähtötilanteeseen ajan myötä viikosta 30 viikkoon 54 ^c				
Keskiarvo $\pm$ SD ^d	0,68 $\pm$ 0,63	0,80 $\pm$ 0,65	0,88 $\pm$ 0,65	0,84 $\pm$ 0,65

^a p < 0,001, jokaiselle infliksimabiryhmälle vs. kontrolli.

^b suurempi lukuarvo merkitsee suurempaa nivelpuutusta.

^c HAQ = Health Assessment Questionnaire; suurempi lukuarvo merkitsee vähäisempää toiminnanvajausta.

^d p = 0,030 ja < 0,001 3 mg/kg ja 6 mg/kg hoitoryhmissä vs. plasebo + MTX.

Annostitraamista nivelpuutuksessa puoltavat tiedot ovat ATTRACT-, ASPIRE- ja START-tutkimuksista. START oli satunnaistettu, monikeskus-, kaksoissokko-, 3-haarainen, rinnakkaisryhmä- ja turvallisuustutkimus. Yhdessä tutkimushaaroista (ryhmä 2, n = 329) riittämättömän vasteen saaneille potilaille sallittiin annostitus 1,5 mg/kg:n nousuun annostasolta 3 mg/kg tasolle 9 mg/kg. Suurin osa (67 %) näistä potilaista ei tarvinnut annostitusta. Annostituksen tarvinneista potilasta 80 % saavutti kliinisen vasteen ja valtaosa (64 %) näistä tarvitsi vain yhden 1,5 mg/kg:n annosmuutoksen.

Crohnin tauti aikuisilla

Keskivaikean tai vaikean aktiivisen Crohnin taudin induktiohoito

Infliksimabin teho kerta-annoshoitona arvioitiin 108 potilaalla, joilla oli aktiivinen Crohnin tauti (Crohnin taudin aktiivisuusindeksi (CDAI) $\geq 220 \leq 400$), satunnaistetussa, kaksoissokkoutetussa, plasebokontrolloidussa annos-vastetutkimuksessa. Näistä 108 potilaasta 27 sai infliksimabin suositellun annoksen 5 mg/kg. Kaikkien potilaiden vaste aikaisempiin tavanomaisiin hoitoihin oli ollut riittämätön. Tavanomaisen lääkityksen rinnakkainen käyttö vakioina annoksina sallittiin ja 92 % potilaista jatkoi tällaista hoitoa.

Ensisijainen tutkimuksen päätepiste oli se osa potilaista, joilla oli kliininen vaste määriteltynä CDAI:n vähentymisenä ≥ 70 pistettä lähtöarvosta viikon 4 arvioinnissa ja ilman, että Crohnin taudin vuoksi käytettävää lääkitystä lisättiin tai että taudin vuoksi tehtiin leikkaus. Potilaita, jotka saivat vasteen viikolla 4, seurattiin viikolle 12 saakka. Sekundaarisia päätepisteitä olivat se osa potilaista, joiden oireet lieventyivät kliinisesti viikolla 4 (CDAI < 150), sekä kliininen vaste ajan myötä.

Viikolla 4 yhden kerta-annoksen jälkeen 22/27 (81 %:lla) infliksimabia 5 mg/kg:n annoksena saaneista potilaista saatiin kliininen vaste ja vastaavasti 4/25 (16 %:lla) plaseboa saaneista potilaista (p < 0,001). Lisäksi viikolla neljä 13/27 (48 %:lla) infliksimabia saaneista potilaista oireet lievenivät (CDAI < 150) verrattuna 1/25 (4 %:iin) plaseboa saaneista potilaista. Vaste havaittiin kahden viikon kuluessa ja maksimivaste havaittiin neljännellä viikolla. Viimeisellä arviointikerralla kahdentoista viikon jälkeen 13/27 (48 %) infliksimabia saaneista potilaista respondoi yhä.

Keskivaikean tai vaikean aktiivisen Crohnin taudin ylläpitohoito aikuisilla

Toistuvien infliksimabiannosten tehoa tutkittiin vuoden pituisessa kliinisessä tutkimuksessa (ACCENT I). Yhteensä 573 kohtalaista tai vaikeaa, aktiivista Crohnin tautia (CDAI $\geq 220 \leq 400$) sairastavaa potilasta sai yhden 5 mg/kg infuusion viikolla 0. 178 potilaalla 580:stä mukaan otetusta (30,7 %) määritettiin olevan vaikea tauti (CDAI-pisteet > 300 ja samanaikainen kortikosteroidien ja/tai

immunosuppressanttien käyttö), mikä vastaa tilannetta tämän käyttöaiheen populaatiossa (ks. kohta 4.1). Viikolla 2 kaikilta potilailta arvioitiin kliininen vaste ja potilaat satunnaistettiin yhteen kolmesta hoitoryhmästä: ylläpitohoito plasebolla, ylläpitohoito 5 mg/kg annoksella ja ylläpitohoito 10 mg/kg annoksella. Kaikki 3 ryhmää saivat toistuvat infuusiot viikoilla 2 ja 6 ja sitten joka 8. viikko.

573 satunnaistetusta potilaasta 335:llä (58 %) saatiin kliininen vaste viikkoon 2 mennessä. Nämä potilaat luokiteltiin viikolla 2 respondoineiksi ja heidät otettiin mukaan primaarianalyysiin (ks. taulukko 5). Viikolla 2 ei-respondoineiksi luokitelluista potilaista 32 % (26/81) ylläpitohoitoa plasebolla saaneiden ryhmässä ja 42 % (68/163) infliksimabia saaneiden ryhmässä saivat kliinisen vasteen viikkoon 6 mennessä. Ryhmien välillä ei tämän jälkeen ollut eroa myöhäisen vasteen saaneiden lukumäärissä.

Ensisijaisina päätepineinä olivat viikolla 30 kliinisessä remissiossa (CDAI < 150) olevien potilaiden lukumäärä sekä vasteen häviämisen ajankohta viikkoon 54 asti. Kortikosteroidien vähentäminen sallittiin viikon 6 jälkeen.

Taulukko 5
Vaikutukset vasteeseen ja remissioon, tulokset ACCENT I -tutkimuksesta (viikolla 2 respondoineet)

	ACCENT I (viikolla 2 respondoineet) % potilaista		
	Plasebo ylläpitohoito (n = 110)	Infliksimabi ylläpitohoito 5 mg/kg (n = 113) (p-arvo)	Infliksimabi ylläpitohoito 10 mg/kg (n = 112) (p-arvo)
Mediaani aika vasteen katoamiseen viikkoon 54 asti	19 viikkoa	38 viikkoa (0,002)	> 54 viikkoa (< 0,001)
Viikko 30			
Kliininen vaste ^a	27,3	51,3 (< 0,001)	59,1 (< 0,001)
Kliininen remissio	20,9	38,9 (0,003)	45,5 (< 0,001)
Remissio ilman steroideja	10,7 (6/56)	31,0 (18/58) (0,008)	36,8 (21/57) (0,001)
Viikko 54			
Kliininen vaste ^a	15,5	38,1 (< 0,001)	47,7 (< 0,001)
Kliininen remissio	13,6	28,3 (0,007)	38,4 (< 0,001)
Pitkäkestoinen remissio ilman steroideja ^b	5,7 (3/53)	17,9 (10/56) (0,075)	28,6 (16/56) (0,002)

^a CDAI:n lasku ≥ 25 % ja ≥ 70 pistettä.

^b CDAI < 150 sekä viikolla 30 että 54 eikä potilas käytä kortikosteroideja 3 kuukauteen ennen viikkoa 54, mutta käytti kortikosteroideja lähtötilanteessa.

Viikolta 14 alkaen hoitovasteen saaneiden potilaiden, jotka sitten menettivät kliinisen hyödyn, sallittiin vaihtaa saamaan infliksimabia 5 mg/kg suuremman annoksen kuin se, jota saamaan heidät alun perin satunnaistettiin. 89 % (50/56) potilaista, jotka menettivät kliinisen vasteen infliksimabia 5 mg/kg saaneiden ylläpitoryhmässä viikon 14 jälkeen, saivat vasteen infliksimabin annoksella 10 mg/kg.

Elämänlaadun paranemista sekä sairaudesta johtuvien sairaalapäivien ja kortikosteroidien käytön vähenemistä havaittiin infliksimabia ylläpitohoitona saaneiden ryhmissä verrattuna plaseboa ylläpitohoitona saaneiden ryhmään viikoilla 30 ja 54.

Infliksimabia arvioitiin atsatiopriinin kanssa tai yksinään satunnaistetussa, kaksoissokkoutetussa aktiivivertailututkimuksessa (SONIC). Tutkimukseen osallistui 508 keskivaikeaa tai vaikeaa Crohnin tautia sairastavaa aikuista potilasta (CDAI $\geq 220 \leq 450$), jotka eivät aiemmin olleet saaneet biologista

lääkettä eivätkä immunosuppressantteja ja joilla taudin keston mediaani oli 2,3 vuotta. Lähtötilanteessa 27,4 % potilasta sai systeemisiä kortikosteroideja, 14,2 % sai budesonidia ja 54,3 % sai 5-ASA-valmisteita. Potilaat satunnaistettiin saamaan joko pelkkää atsatiopriiniä, pelkkää infliksimabiä tai infliksimabin ja atsatiopriinin yhdistelmähoitoa. Infliksimabin annos oli 5 mg/kg viikoilla 0, 2, 6 ja sen jälkeen joka 8. viikko. Atsatiopriinin annos oli 2,5 mg/kg vuorokaudessa.

Tutkimuksen ensisijainen päätepiste oli kliininen remissio ilman kortikosteroideja viikolla 26. Tämä määritettiin niiden kliinisen remission (CDAI < 150) saavuttaneiden potilaiden määränä, jotka eivät vähintään kolmeen viikkoon olleet käyttäneet oraalisia systeemisiä kortikosteroideja (prednisonia tai vastaavaa) tai budesonidia annoksella > 6 mg/vrk. Tulokset ovat taulukossa 6. Niiden potilaiden osuus, joilla limakalvot olivat parantuneet viikolla 26, oli merkitsevästi suurempi infliksimabin ja atsatiopriinin yhdistelmähoitoa saaneiden ryhmässä (43,9 %, $p < 0,001$) sekä pelkkää infliksimabiä saaneiden ryhmässä (30,1 %, $p = 0,023$) verrattuna pelkkää atsatiopriiniä saaneiden ryhmään (16,5 %).

Taulukko 6
Niiden potilaiden osuus prosentteina, jotka saavuttivat kliinisen remission ilman kortikosteroideja viikolla 26, SONIC-tutkimus

	Atsatiopriini monoterapia	Infliksimabi monoterapia	Infliksimabi + atsatiopriini yhdistelmähoito
Viikko 26			
Kaikki satunnaistetut potilaat	30,0 % (51/170)	44,4 % (75/169) ($p = 0,006$)*	56,8 % (96/169) ($p < 0,001$)*

* P-arvot laskettu molemmille infliksimabiryhmille vs. pelkkä atsatiopriini.

Viikolla 50 havaittiin samanlainen suuntaus kliinisen remission saavuttamisessa ilman kortikosteroideja. Lisäksi tautispesifisessä elämänlaatukyselyssä (IBDQ-kysely) havaittiin elämänlaadun parantuneen infliksimabiä saaneilla.

Fistuloivan aktiivisen Crohnin taudin induktiohoito

Teho arvioitiin satunnaistetussa, kaksoissokkoutetussa, plasebokontrolloidussa tutkimuksessa 94:llä fistuloivaa Crohnin tautia sairastavalla potilaalla, joilla oli vähintään 3 kuukautta olleita fisteileitä. Näistä potilaista 31 sai infliksimabiä 5 mg/kg. Noin 93 % potilaista oli aiemmin saanut antibiootteja tai immunosuppressiivista hoitoa.

Tavanomaisen lääkityksen ottaminen rinnakkain stabiileina annoksina sallittiin ja 83 % potilaista jatkoi ainakin yhtä näistä hoidoista. Potilaat saivat kolme annosta joko plaseboa tai infliksimabiä viikoilla 0, 2 ja 6. Potilaita seurattiin jopa 26 viikkoa. Ensisijaisena tutkimuksen päätepiirteenä oli se osa potilaista, joilla ilmeni kliininen vaste määriteltynä siten, että fisteileiden, jotka vuotivat niitä varovasti painettaessa, määrä vähentyi ≥ 50 % lähtöarvosta vähintään kahdella perättäisellä käyntikerralla (4 viikon väli) ilman, että lääkkeitä käytettiin tai että Crohnin taudin vuoksi tehtiin leikkaus.

Infliksimabiä 5 mg/kg:n annoksena saaneista potilaista 68 %:lla (21/31) saatiin kliininen vaste ja vastaavasti 26 %:lla (8/31) plaseboa saaneista potilaista ($p = 0,002$). Infliksimabiä saaneiden potilaiden ryhmässä vaste havaittiin keskimäärin 2 viikon kuluttua. Vasteen keskimääräinen kesto oli 12 viikkoa. Lisäksi kaikki fistelit sulkeutuivat 55 %:lla infliksimabiä saaneista potilaista ja vastaavasti 13 %:lla plaseboa saaneista potilaista ($p = 0,001$).

Fistuloivan aktiivisen Crohnin taudin ylläpitohoito

Toistuvien infliksimabiannosten tehoa fistuloivaa Crohnin tautia sairastavilla potilailla selvitettiin vuoden pituisessa kliinisessä tutkimuksessa (ACCENT II). Yhteensä 306 potilasta sai 3 annosta infliksimabiä 5 mg/kg viikoilla 0, 2 ja 6. Lähtötilanteessa 87 %:lla potilaista oli perianaalisia fisteileitä, 14 %:lla oli abdominaalisia fisteileitä ja 9 %:lla rektovaginaalisia fisteileitä. CDAI-arvon mediaani oli 180. Viikolla 14 arvioitiin 282 potilaan kliininen vaste ja heidät satunnaistettiin saamaan joko plaseboa tai 5 mg/kg infliksimabiä joka 8. viikko viikolle 46 asti.

Viikolla 14 respondoineet (195/282) analysoitiin ensisijaista päätepistettä varten, joka oli aika satunnaistamisesta vasteen häviämiseen (ks. taulukko 7). Kortikosteroidien vähentäminen sallittiin viikon 6 jälkeen.

Taulukko 7
Vaikutukset vasteeseen, tulokset ACCENT II -tutkimuksesta (viikolla 14 respondoineet)

	ACCENT II (viikolla 14 respondoineet)		
	Plasebo ylläpitohoito (n = 99)	Infliksimabi ylläpitohoito (5 mg/kg) (n = 96)	p-arvo
Mediaani aika vasteen katoamiseen viikkoon 54 asti	14 viikkoa	> 40 viikkoa	< 0,001
Viikko 54			
Fistelivaste (%) ^a	23,5	46,2	0,001
Täydellinen fistelivaste (%) ^b	19,4	36,3	0,009

^a A ≥ 50 % alenema lähtötilanteesta vuotavien fistelien määrässä ≥ 4 viikon aikana.

^b Vuotavien fistelien puuttuminen.

Viikon 22 alussa ne potilaat, jotka aluksi saivat hoitovasteen ja joilta se sittemmin hävisi, kelpuutettiin vaihtamaan aktiiviseen uusintahoitoon 8 viikon välein infliksimabiannoksella, joka oli 5 mg/kg suurempi kuin se, jota saamaan heidät alun perin satunnaistettiin. Infliksimabia 5 mg/kg saaneiden ryhmässä, jotka vaihdettiin fistelivasteen häviämisen vuoksi viikon 22 jälkeen, 57 % (12/21) sai vasteen uusintahoidolla, jossa annettiin infliksimabia 10 mg/kg 8 viikon välein.

Plasebon ja infliksimabin välillä ei havaittu merkitsevää eroa niissä potilasryhmissä, joilla kaikki fistelit olivat pitkäkestoisesti sulkeutuneet 54 viikon aikana, sellaisten oireiden, kuten proktalgiaoireiden, absessien ja virtsatieinfektioiden suhteen tai hoidon aikana kehittyneiden uusien fisteiden lukumäärän suhteen.

Ylläpitohoito infliksimabilla 8 viikon välein vähentää merkitsevästi sairaudesta johtuvien sairaalapäivien määrää sekä leikkauksia verrattuna plaseboon. Lisäksi havaittiin kortikosteroidien käytön vähenemistä sekä elämänlaadun paranemista.

Haavainen koliitti aikuisilla

Infliksimabin teho ja turvallisuus arvioitiin kahdessa (ACT 1 ja ACT 2) satunnaistetussa, kaksoissokkoutetussa, plasebokontrolloidussa kliinisessä tutkimuksessa aikuisilla potilailla, joilla oli keskivaikea tai vaikea aktiivinen haavainen koliitti (Mayo-asteikolla 6–12; endoskooppinen pisteytys ≥ 2), joka ei reagoi riittävästi perinteisiin hoitoihin [oraaliset kortikosteroidit, aminosalisylaattit ja/tai immunomodulaattorit (6-merkaptopuriini, atsatiopriini)]. Tutkimuksen aikana sallittiin oraalisten aminosalisylaattien, kortikosteroidien ja/tai immunomoduloivien aineiden käyttö vakioannoksina. Molemmassa tutkimuksessa potilaat satunnaistettiin saamaan joko plaseboa tai infliksimabia 5 mg/kg tai 10 mg/kg viikoilla 0, 2, 6, 14 ja 22 ja ACT 1 -tutkimuksessa viikoilla 30, 38 ja 46. Kortikosteroidin asteittainen vähentäminen sallittiin viikon 8 jälkeen.

Taulukko 8
Vaikutus kliiniseen vasteeseen, taudin remissioon ja limakalvojen paranemiseen viikoilla 8 ja 30. ACT 1- ja ACT 2 -tutkimusten yhdistetyt tulokset.

	Plasebo	Infliksiimabi		
		5 mg/kg	10 mg/kg	Yhdistetty
Satunnaistettuja potilaita	244	242	242	484
Osuus potilaista, joilla kliininen vaste ja pitkäkestoinen kliininen vaste				
Kliininen vaste viikolla 8 ^a	33,2 %	66,9 %	65,3 %	66,1 %
Kliininen vaste viikolla 30 ^a	27,9 %	49,6 %	55,4 %	52,5 %
Pitkäkestoinen vaste (kliininen vaste sekä viikolla 8 että viikolla 30) ^a	19,3 %	45,0 %	49,6 %	47,3 %
Osuus potilaista, joilla tauti remissiossa ja remissio pitkäkestoinen				
Tauti remissiossa viikolla 8 ^a	10,2 %	36,4 %	29,8 %	33,1 %
Tauti remissiossa viikolla 30 ^a	13,1 %	29,8 %	36,4 %	33,1 %
Pitkäkestoinen remissio (remissiossa sekä viikolla 8 että viikolla 30) ^a	5,3 %	19,0 %	24,4 %	21,7 %
Osuus potilaista, joilla limakalvot paranivat				
Limakalvojen paraneminen viikolla 8 ^a	32,4 %	61,2 %	60,3 %	60,7 %
Limakalvojen paraneminen viikolla 30 ^a	27,5 %	48,3 %	52,9 %	50,6 %

^a p < 0,001 kummallekin infliksiimabiryhmälle vs. Plasebo.

Infliksiimabin teho viikolle 54 asti arvioitiin ACT 1-tutkimuksessa.

Yhdistetyn infliksiimabiryhmän potilaista viikolla 54 kliinisen vasteen oli saavuttanut 44,9 %, kun vastaava luku plaseboryhmässä oli 19,8 % (p < 0,001). Taudin remissiota ja limakalvojen paranemista tapahtui viikolla 54 yhdistetyssä infliksiimabiryhmässä suuremmalla osalla potilaista kuin plaseboryhmässä (taudin remissiota 34,6 % infliksiimabiryhmässä vs. 16,5 % plaseboryhmässä, p < 0,01 ja limakalvojen paranemista vastaavasti 46,1 % vs. 18,2 %, p < 0,001). Niiden potilaiden osuus, joilla todettiin pitkäkestoinen vaste ja pitkäkestoinen remissio viikolla 54, oli suurempi yhdistetyssä infliksiimabiryhmässä kuin plaseboryhmässä (pitkäkestoinen vaste 37,9 % infliksiimabiryhmässä vs. 14,0 % plaseboryhmässä, p < 0,001; ja pitkäkestoinen remissio vastaavasti 20,2 % vs. 6,6 %, p < 0,001).

Yhdistetyn infliksiimabiryhmän potilaista suurempi osa saattoi lopettaa kortikosteroidilääkityksen taudin remissiovaiheessa kuin plaseboryhmän potilaista sekä viikolla 30 (22,3 % vs. 7,2 %, p < 0,001, yhdistetyt tiedot ACT 1- ja ACT 2 -tutkimuksista) että viikolla 54 (21,0 % vs. 8,9 %, p = 0,022, tiedot ACT 1 -tutkimuksesta).

Yhdistettyjen tulosten analyysi ACT 1- ja ACT 2 -tutkimuksista ja niiden jatkotutkimuksista, jotka analysoitiin lähtötilanteesta viikolle 54 asti, osoittivat haavaiseen koliittiin liittyvien sairaalaan joutumisten ja kirurgisten toimenpiteiden määrän vähenemisen infliksiimabihoidon yhteydessä. Haavaiseen koliittiin liittyvien sairaalaan joutumisten määrä oli merkitsevästi vähäisempi infliksiimabia 5 ja 10 mg/kg saaneiden ryhmissä kuin plaseboryhmässä (sairaalaan joutumisten lukumäärän keskiarvo sataa potilasvuotta kohti: 21 ja 19 vs. 40 plaseboryhmässä; vastaavasti p = 0,019 ja p = 0,007). Haavaiseen koliittiin liittyvien kirurgisten toimenpiteiden määrä oli myös vähäisempi infliksiimabia 5 ja 10 mg/kg saaneiden ryhmissä kuin plaseboryhmässä (kirurgisten toimenpiteiden lukumäärän keskiarvo sataa potilasvuotta kohti: 22 ja 19 vs. 34; vastaavasti p = 0,145 ja p = 0,022).

Tiedot niistä potilaista, joille tehtiin kolektomia jossain vaiheessa 54 viikon aikana ensimmäisen tutkimusinfuusion jälkeen, kerättiin ja yhdistettiin ACT 1- ja ACT 2 -tutkimuksista ja niiden jatkotutkimuksista. Infliksiimabia 5 mg/kg saaneiden ryhmässä (28/242 tai 11,6 % [N.S.]) kuten myös infliksiimabia 10 mg/kg saaneiden ryhmässä (18/242 tai 7,4 % [p = 0,011]) potilaille tehtiin kolektomia harvemmin kuin plaseboryhmässä (36/244; 14,8 %).

Kolektomian esiintymistiheyden alenemista tutkittiin myös toisessa satunnaistetussa, kaksoissokkoutetussa tutkimuksessa (C0168Y06) sairaalassa olevilla potilailla (n = 45), joilla oli kohtalainen tai vaikea aktiivinen haavainen koliitti ja joilla hoito laskimoon annettavilla (i.v.) kortikosteroideilla ei tehonnut ja joilla sen vuoksi oli suurempi kolektomian riski. Merkitsevästi vähemmän kolektomioita tehtiin 3 kuukauden aikana tutkimusinfuusion antamisesta niillä potilailla, jotka saivat infliksimabia yhden 5 mg/kg annoksen verrattuna potilaisiin, jotka saivat plaseboa (29,2 % vs. 66,7 %, p = 0,017).

ACT 1- ja ACT 2 -tutkimuksissa infliksimabi kohotti elämänlaatua, mikä vahvistettiin tilastollisesti merkitsevästä paranemisesta sekä tautispesifisessä elämänlaatukselyssä (IBDQ-kysely) että geneerisessä 36-kohtaisessa lyhytmuotoisessa tutkimuksessa SF-36.

Selkärankareuma aikuisilla

Infliksimabin tehoa ja turvallisuutta arvioitiin kahdessa kaksoissokkoutetussa, plasebokontrolloidussa monikeskustutkimuksessa aktiivista selkärankareumaa sairastavilla potilailla (Bath Ankylosing Spondylitis Disease Activity Index [BASDAI] pistearvo ≥ 4 ja spinaalikipu ≥ 4 asteikolla 1–10).

Ensimmäisessä tutkimuksessa (P01522), jossa oli 3 kuukauden pituinen kaksoissokkoutettu vaihe, 70 potilasta sai joko infliksimabia 5 mg/kg tai plaseboa viikoilla 0, 2 ja 6 (35 potilasta molemmissa ryhmissä). Viikolla 12 plaseboryhmän potilaat vaihdettiin saamaan infliksimabia 5 mg/kg joka 6. viikolle 54 asti. Ensimmäisen tutkimusvuoden jälkeen 53 potilasta jatkoi avoimessa jatkotutkimuksessa viikolle 102 asti.

Toisessa kliinisessä tutkimuksessa (ASSERT) 279 potilasta satunnaistettiin saamaan joko plaseboa (ryhmä 1, n = 78) tai infliksimabia 5 mg/kg (ryhmä 2, n = 201) viikoilla 0, 2 ja 6 ja sitten joka 6. viikko viikolle 24 asti. Sen jälkeen kaikki potilaat jatkoivat infliksimabilla joka 6. viikko viikolle 96 asti. Ryhmä 1 sai infliksimabia 5 mg/kg. Ryhmässä 2 aloitettaessa viikon 36 infuusiota ne potilaat, joilla oli BASDAI ≥ 3 kahdella peräkkäisellä käynnillä, saivat sen jälkeen infliksimabia 7,5 mg/kg joka 6. viikko viikolle 96 asti.

ASSERT-tutkimuksessa merkkien ja oireiden paranemista havaittiin niinkin aikaisin kun viikolla 2. Viikolla 24 ASAS 20 -vasteen saaneiden lukumäärä oli 15/78 (19 %) plaseboryhmässä ja 123/201 (61 %) infliksimabia 5 mg/kg saaneiden ryhmässä (p < 0,001). 95 potilasta ryhmästä 2 jatkoi annoksella 5 mg/kg joka 6. viikko. Viikolla 102 80 potilasta sai yhä infliksimabia ja näistä 71:llä (89 %) havaittiin ASAS 20 -vaste.

Myös tutkimuksessa P01522 merkkien ja oireiden paranemista havaittiin niinkin aikaisin kun viikolla 2. Viikolla 12 BASDAI 50 -vasteen saaneiden lukumäärä oli 3/35 (9 %) plaseboryhmässä ja 20/35 (57 %) 5 mg/kg saaneiden ryhmässä (p < 0,01). 53 potilasta jatkoi annoksella 5 mg/kg joka 6. viikko. Viikolla 102 49 potilasta sai yhä infliksimabia ja näistä 30:llä (61 %) havaittiin BASDAI 50 -vaste.

Molemmissa tutkimuksissa fyysinen toimintakyky sekä elämänlaatu mitattuna BASFI-toimintakykyindeksillä ja SF-36-mittarin fyysistä toimintakykyä mittaavilla arvoilla paranivat myös merkitsevästi.

Nivelpsoriaasi aikuisilla

Tehoa ja turvallisuutta arvioitiin kahdessa kaksoissokkoutetussa, plasebokontrolloidussa monikeskustutkimuksessa aktiivista nivelpsoriaasia sairastavilla potilailla.

Ensimmäisessä kliinisessä tutkimuksessa (IMPACT) infliksimabin tehoa ja turvallisuutta arvioitiin 104 potilaalla, joilla oli aktiivinen polyartikulaarinen nivelpsoriaasi. 16 viikon pituisen kaksoissokkoutetun vaiheen aikana potilaat saivat joko infliksimabia 5 mg/kg tai plaseboa viikoilla 0, 2, 6 ja 14 (52 potilasta molemmissa ryhmissä). Viikosta 16 alkaen plaseboa saaneet potilaat siirtyivät saamaan infliksimabia ja siten kaikki potilaat saivat 5 mg/kg infliksimabia joka 8. viikko viikolle 46 asti. Ensimmäisen tutkimusvuoden jälkeen 78 potilasta jatkoi tutkimuksen avoimessa vaiheessa viikolle 98 asti.

Toisessa kliinisessä tutkimuksessa (IMPACT 2) infliksimabin tehoa ja turvallisuutta arvioitiin 200 potilaalla, joilla oli aktiivinen nivelpsooriaasi (≥ 5 turvonnutta niveltä ja ≥ 5 arkaa niveltä). 46 % potilaista jatkoi stabiililla metotreksaattiannoksella (≤ 25 mg/viikko). 24 viikon pituisen kaksoissokkoutetun vaiheen aikana potilaat saivat joko 5 mg/kg infliksimabia tai plaseboa viikoilla 0, 2, 6, 14 ja 22 (100 potilasta molemmissa ryhmissä). Viikolla 16 47 plaseboa saanutta potilasta, joilla oli alle 10 %:n paranema lähtötilanteesta sekä turvonneiden että arkojen nivelten lukumäärissä, vaihdettiin saamaan infliksimabia induktiohoitona (varhainen vaihto). Viikolla 24 kaikki plaseboa saaneet potilaat vaihdettiin saamaan infliksimabia induktiohoitona. Lääkkeen antaminen jatkui kaikilla potilailla viikolle 46 asti.

IMPACT- ja IMPACT 2 -tutkimusten tärkeimmät tehoa kuvaavat tulokset on esitetty alla taulukossa 9.

Taulukko 9
Vaikutus ACR- ja PASI-arvoihin IMPACT- ja IMPACT 2 -tutkimuksissa

	IMPACT			IMPACT 2*		
	Plasebo (viikko 16)	Infliksimabi (viikko 16)	Infliksimabi (viikko 98)	Plasebo (viikko 24)	Infliksimabi (viikko 24)	Infliksimabi (viikko 54)
Satunnaistettuja potilaita	52	52	N/A ^a	100	100	100
ACR-vaste (% potilaista)						
N	52	52	78	100	100	100
ACR 20 -vaste*	5 (10 %)	34 (65 %)	48 (62 %)	16 (16 %)	54 (54 %)	53 (53 %)
ACR 50 -vaste*	0 (0 %)	24 (46 %)	35 (45 %)	4 (4 %)	41 (41 %)	33 (33 %)
ACR 70 -vaste*	0 (0 %)	15 (29 %)	27 (35 %)	2 (2 %)	27 (27 %)	20 (20 %)
PASI-vaste (% potilaista) ^b						
N				87	83	82
PASI 75 -vaste**				1 (1 %)	50 (60 %)	40 (48,8 %)

* ITT-analyysi, jossa potilaat, joilta puuttui tutkimustietoa, olivat mukana luokiteltuna hoitoon reagoimattomiksi.

^a Viikon 98 tiedot IMPACT-tutkimuksesta sisältävät yhdistetyt tiedot plasebon vaihtovuorovaiheesta ja infliksimabipotilaista, jotka olivat mukana avoimessa jatkovaiheessa.

^b Perustuu potilaisiin, joilla PASI $\geq 2,5$ lähtötilanteessa IMPACT-tutkimuksessa, ja potilaisiin, joilla psoriaasin peittämän ihon pinta-ala ≥ 3 % lähtötilanteessa IMPACT 2 -tutkimuksessa.

** PASI 75 -vaste IMPACT-tutkimuksessa ei mukana johtuen alhaisesta potilaiden lukumäärästä N; $p < 0,001$ infliksimabi vs. plasebo viikolla 24 IMPACT 2 -tutkimuksessa.

Sekä IMPACT- että IMPACT 2 -tutkimuksessa kliininen vaste havaittiin jo viikolla 2 ja se säilyi IMPACT-tutkimuksessa viikolle 98 asti ja IMPACT 2 -tutkimuksessa viikolle 54 asti. Teho on osoitettu sekä samanaikaisen metotreksaatin kanssa että ilman. Nivelpsooriaasille tyypillisissä perifeeristä aktiivisuutta mittaavissa parametreissa (kuten turvonneiden nivelten lukumäärä, kipeiden/arkojen nivelten lukumäärä, daktyliitti ja entesopatia) todettiin paranemista infliksimabia saaneilla potilailla.

Röntgenografiset muutokset arvioitiin IMPACT 2 -tutkimuksessa. Röntgenkuvat käsistä ja jaloista kerättiin lähtötilanteesta, viikoilla 24 sekä 54. Infliksimabihoito vähensi perifeeristen niveltuhojen etenemisnopeutta verrattuna plaseboon viikolla 24 ensisijaisessa päätepisteessä, kun sitä mitattiin muutoksena lähtötilanteesta van der Heijde -modifioidulla Sharpin asteikolla (keskiarvo $\pm$ SD oli $0,82 \pm 2,62$ plaseboryhmässä ja $-0,70 \pm 2,53$ infliksimabiryhmässä; $p < 0,001$). Infliksimabiryhmässä keskimääräinen muutos van der Heijde -modifioidulla Sharpin asteikolla pysyi alle nollan viikolla 54.

Infliksimabia saaneilla potilailla osoitettiin fyysisen toimintakyvyn merkittävä paraneminen toimintakykyindeksillä (HAQ) arvioituna. Merkittävää paranemista osoitettiin myös terveydentilaan liittyvässä elämänlaadussa, kun sitä mitattiin fyysisten ja henkisten osatekijöiden summana SF-36-mittarilla IMPACT 2 -tutkimuksessa.

Psoriaasi aikuisilla

Infliksimabin tehoa arvioitiin kahdessa satunnaistetussa, kaksoissokkoutetussa monikeskustutkimuksessa: SPIRIT ja EXPRESS. Molemmissa tutkimuksissa potilailla oli plakkipsoriaasi (ihon pinta-alaa kuvaava BSA-indeksi oli ≥ 10 % ja psoriaasin laajuutta ja vaikeusastetta kuvaava PASI-indeksi ≥ 12). Molemmissa tutkimuksissa ensisijainen päätetapahtuma oli se osa potilaista prosentteina, jotka saavuttivat vähintään 75 %:n paranemisen PASI-indeksillä mitattuna viikolla 10 verrattuna lähtötilanteeseen.

SPIRIT-tutkimuksessa infliksimabin tehoa induktiohoitona arvioitiin 249 potilaalla, joilla oli plakkipsoriaasi ja jotka olivat aiemmin saaneet PUVA-hoitoa tai systeemistä hoitoa. Potilaat saivat infliksimabia joko 3 tai 5 mg/kg tai plaseboa infuusioina viikoilla 0, 2 ja 6. Potilaat, joiden PGA-arvo oli vähintään 3, saivat yhden lisäinfuusion viikolla 26.

SPIRIT-tutkimuksessa niiden potilaiden osuus, jotka saavuttivat PASI 75-vasteen viikolla 10, oli 71,7 % 3 mg/kg infliksimabia saaneiden ryhmässä, 87,9 % 5 mg/kg infliksimabia saaneiden ryhmässä ja 5,9 % plaseboryhmässä ($p < 0,001$). Viikolla 26, 20 viikkoa viimeisen induktioannoksen jälkeen, 30 % potilaista 5 mg/kg saaneiden ryhmässä ja 13,8 % potilaista 3 mg/kg ryhmässä saivat PASI 75- vasteen. Viikkojen 6 ja 26 välillä psoriaasioireet vähitellen palasivat taudin pahenemiseen kuluvaan mediaaniajan ollessa yli 20 viikkoa. Rebound-vaikutusta ei havaittu.

EXPRESS-tutkimuksessa infliksimabin tehoa induktio- ja ylläpito-hoidossa arvioitiin 378:lla plakkipsoriaasia sairastavalla potilaalla. Potilaat saivat 5 mg/kg infliksimabia tai plaseboa infuusioina viikoilla 0, 2 ja 6 ja sen jälkeen ylläpito-hoitona joka 8. viikko viikolle 22 plaseboryhmässä ja viikolle 46 infliksimabiryhmässä. Viikolla 24 plaseboryhmä vaihdettiin saamaan infliksimabia induktiohoitona (5 mg/kg) ja sen jälkeen ylläpito-hoitona (5 mg/kg). Kynsipsoriaasi arvioitiin käyttäen kynsipsoriaasi-indeksiä (Nail Psoriasis Severity Index, NAPSI). 71,4 % näistä potilaista oli saanut aiemmin PUVA-hoitoa, metotreksaattia, siklosporiinia tai asitretiinia, vaikkakaan he eivät välttämättä olleet resistenttejä näille hoidoille. Keskeiset tulokset on esitetty taulukossa 10. Infliksimabia saaneilla potilailla oli nähtävissä merkittävät PASI 50-vasteet ensimmäisellä käynnillä (viikolla 2) ja PASI 75-vasteet toisella käynnillä (viikolla 6). Aiemmin systeemistä hoitoa saaneiden potilaiden alaryhmässä teho oli sama kuin tutkimuksen yleisessä potilasjoukossa.

Taulukko 10
Kooste PASI-vasteista, PGA-arvoista ja niiden potilaiden määristä prosentteina, joilla kaikki
kynnet paranivat, viikoilla 10, 24 ja 50, EXPRESS-tutkimus

	Plasebo → Infliksimabi 5 mg/kg (viikolla 24)	Infliksimabi 5 mg/kg
Viikko 10		
N	77	301
≥ 90 % parantuminen	1 (1,3 %)	172 (57,1 %) ^a
≥ 75 % parantuminen	2 (2,6 %)	242 (80,4 %) ^a
≥ 50 % parantuminen	6 (7,8 %)	274 (91,0 %)
PGA täysin parantunut (0) tai minimaalinen (1)	3 (3,9 %)	242 (82,9 %) ^{ab}
PGA täysin parantunut (0), minimaalinen (1) tai lievä (2)	14 (18,2 %)	275 (94,2 %) ^{ab}
Viikko 24		
N	77	276
≥ 90 % parantuminen	1 (1,3 %)	161 (58,3 %) ^a
≥ 75 % parantuminen	3 (3,9 %)	227 (82,2 %) ^a
≥ 50 % parantuminen	5 (6,5 %)	248 (89,9 %)
PGA täysin parantunut (0) tai minimaalinen (1)	2 (2,6 %)	203 (73,6 %) ^a
PGA täysin parantunut (0), minimaalinen (1) tai lievä (2)	15 (19,5 %)	246 (89,1 %) ^a
Viikko 50		
N	68	281
≥ 90 % parantuminen	34 (50,0 %)	127 (45,2 %)
≥ 75 % parantuminen	52 (76,5 %)	170 (60,5 %)
≥ 50 % parantuminen	61 (89,7 %)	193 (68,7 %)
PGA täysin parantunut (0) tai minimaalinen (1)	46 (67,6 %)	149 (53,0 %)
PGA täysin parantunut (0), minimaalinen (1) tai lievä (2)	59 (86,8 %)	189 (67,3 %)
Kaikki kynnet parantuneet^c		
Viikko 10	1/65 (1,5 %)	16/235 (6,8 %)
Viikko 24	3/65 (4,6 %)	58/223 (26,0 %) ^a
Viikko 50	27/64 (42,2 %)	92/226 (40,7 %)

^a p < 0,001; kaikille infliksimabiryhmille vs. verrokki.

^b n = 292.

^c Analyysi perustui potilaisiin, joilla oli lähtötilanteessa kynsipsoriaasi (81,8 % potilaista). Keskimääräiset lähtötilanteen NAPSI-arvot olivat 4,6 infliksimabiryhmässä ja 4,3 plaseboryhmässä.

Kaikissa vertailuryhmissä osoitettiin merkitsevää paranemista lähtötilanteeseen verrattuna elämänlaatuindeksillä (DLQI) (p < 0,001) sekä SF-36-mittarin fyysistä ja henkistä toimintakykyä mittaavilla arvoilla (p < 0,001).

Pediatriset potilaat

Crohnin tauti lapsilla (6–17-vuotiailla)

REACH-tutkimuksessa 112 potilasta (iältään 6–17-vuotiaita, mediaani ikä 13,0 vuotta), joilla oli kohtalainen tai vaikea, aktiivinen Crohnin tauti (lapsilla CDAI:n mediaaniarvo 40) ja joilla vaste perinteisiin hoitoihin oli ollut riittämätön, saivat 5 mg/kg infliksimabia viikoilla 0, 2 ja 6. Kaikilla potilailla 6-merkaptopuriinin, atsatiopriinin tai metotreksaatin annosten piti pysyä muuttumattomina (35 % sai lähtötilanteessa myös kortikosteroideja). Ne potilaat, joilla tutkijalääkäri arvioi olevan kliinisen vasteen viikolla 10, satunnaistettiin ja he saivat 5 mg/kg infliksimabia joka 8. viikko tai joka 12. viikko ylläpitohoitona. Jos vaste katosi ylläpitohoiton aikana, vaihtaminen suurempaan annokseen

(10 mg/kg) ja/tai lyhyempään annosväliin (joka 8. viikko) sallittiin. Kolmellekymmenellekahdelle (32) arvioitavalle lapsipotilaalle tehtiin sallittu vaihto suurempaan annokseen tai lyhyempään annosväliin (9 potilasta joka 8. viikko ja 23 potilasta joka 12. viikko infuusion saaneiden ylläpitohoitoryhmässä). Kahdellakymmenelläneljällä näistä potilaista (75,0 %) kliininen vaste palautui vaihdon jälkeen. 88,4 %:lla (99/112) potilaista oli kliininen vaste viikolla 10. 58,9 % (66/112) potilaista saavutti kliinisen remission viikolla 10.

Viikolla 30 kliinisessä remissiossa olevien potilaiden osuus oli suurempi joka 8. viikon (59,6 %, 31/52) kuin joka 12. viikon ylläpitohoitoryhmässä (35,3 %, 18/51; $p = 0,013$). Viikolla 54 luvut olivat 55,8 % (29/52) 8 viikon ja 23,5 % (12/51) 12 viikon ryhmässä ylläpito-hoidossa ($p < 0,001$).

Tiedot fisteleistä johdettiin PCDAI-luvuista. Niistä 22 potilaasta, joilla oli fisteleitä lähtötilanteessa, 63,6 % (14/22) saavutti täydellisen fistelivasteen viikolla 10, 59,1 % (13/22) viikolla 30 ja 68,2 % (15/22) viikolla 54 yhdistetyissä joka 8. viikko ja joka 12. viikko infuusion saaneiden ylläpito-ryhmissä.

Lisäksi havaittiin lähtötilanteeseen verrattuna tilastollisesti ja kliinisesti merkitsevä paraneminen elämänlaadussa sekä pituudessa, kuten myös merkitsevä väheneminen kortikosteroidien käytössä.

Haavainen koliitti lapsilla (6–17-vuotiaat)

Infliksimabin tehoa ja turvallisuutta arvioitiin kliinisessä, satunnaistetussa, avoimessa, vertailuryhmän sisältävässä monikeskustutkimuksessa (C0168T72). Tutkimukseen osallistui 60 6–17-vuotiaasta lapsipotilasta (keski-ikä 14,5 vuotta), joilla oli keskivaikea tai vaikea aktiivinen haavainen koliitti (Mayo-asteikolla 6–12; endoskooppinen pisteytys ≥ 2), joka ei reagoi riittävästi perinteisiin hoitoihin. Lähtötilanteessa 53 % potilaista sai immunomodulaattorihoitoa (6-merkaptopuriini, atsatiopriini ja/tai metotreksaatti) ja 62 % potilaista kortikosteroideja. Immunomodulaattorihoidon keskeyttäminen ja kortikosteroidien vähentäminen sallittiin viikon 0 jälkeen.

Kaikki potilaat saivat alkuhoitona infliksimabia 5 mg/kg viikoilla 0, 2 ja 6. Potilaat, jotka eivät saaneet vastetta infliksimabille 8 viikon aikana ($n = 15$), eivät saaneet enempää lääkevalmistetta, ja he jäivät turvallisuutta selvittävään seurantaan. Viikolla 8 45 potilasta satunnaistettiin saamaan joko infliksimabia 5 mg/kg joka 8. viikko tai joka 12. viikko ylläpitohoitona.

Kliinisen vasteen saavuttaneiden potilaiden osuus viikolla 8 oli 73,3 % (44/60). Lähtötilanteessa immunomodulaattoreita käyttäneiden ja ei-käyttäneiden kliininen vaste viikolla 8 oli samanlainen. Kliinisen remission saavutti viikolla 8 33,3 % (17/51) mitattuna pediatriksen haavaisen koliitin aktiivisuusindeksillä (PUCAI).

Viikolla 54 kliinisessä remissiossa olevien potilaiden osuus mitattuna PUCAI-indeksillä oli 38 % (8/21) joka 8. viikon ja 18 % (4/22) joka 12. viikon ylläpitohoitoryhmässä. Potilaiden osuus, jotka olivat remissiossa ja saivat kortikosteroideja lähtötilanteessa, mutta eivät viikolla 54, oli 38,5 % (5/13) joka 8. viikon ja 0 % (0/13) joka 12. viikon ylläpitohoitoryhmässä.

Tässä tutkimuksessa oli enemmän potilaita 12–17-vuotiaiden ikäryhmässä (45/60) kuin 6–11-vuotiaiden ikäryhmässä (15/60). Potilasmäärä kummassakin alaryhmässä on liian pieni, jotta voitaisiin tehdä lopullisia johtopäätöksiä iän vaikutuksesta. Nuorempien ikäryhmässä suuremmalla määrällä potilaista annosta jouduttiin nostamaan tai he keskeyttivät hoidon riittämättömän tehon vuoksi.

Muut pediatriiset käyttöaiheet

Euroopan lääkevirasto on myöntänyt vapautuksen velvoitteesta toimittaa tutkimustulokset infliksimabia sisältävän viitelääkevalmisteen käytöstä nivelreuman, lastenreuman, nivelpsoriaasin, selkärankareuman, psoriaasin ja Crohnin taudin hoidossa kaikissa pediatriisissa potilasryhmissä (ks. kohdasta 4.2 ohjeet käytöstä pediatristen potilaiden hoidossa).

5.2 Farmakokinetiikka

Kun infliksimabia annettiin viidellä annostasolla (1, 3, 5, 10 tai 20 mg/kg) laskimonsisäisinä kertainfuusioina, tuloksena oli lineaarinen, annoksen kokoon suhteutuva seerumin maksimikonsentraation ($C_{\max}$) ja AUC:n kasvu. Infuusiassa käytetyn lääkeannoksen suuruus ei

vaikuttanut vakaan tilan jakautumistilavuuteen (3,0–4,1 litran mediaani V_d), mikä osoittaa, että infliksimabi jakautuu pääasiallisesti verisuonistosta. Farmakokinetiikan riippuvuutta ajasta ei todettu. Infliksimabin eliminaatioreittejä ei ole selvitetty. Virtsassa ei ole havaittu muuttumatonta infliksimabia. Nivelreumapotilailla ei havaittu merkittäviä iästä tai painosta riippuvia eroja puhdistumassa tai jakaantumistilavuudessa. Infliksimabin farmakokinetiikkaa ei ole tutkittu iäkkäillä potilailla. Tutkimuksia maksa- tai munuaistautia sairastavilla potilailla ei ole tehty.

Kerta-annoksia 3, 5 tai 10 mg/kg käytettäessä mediaaniarvot C_{max} :lle olivat 77, 118 ja 277 mikrogrammaa/ml. Lopullisen puoliintumisajan mediaani näillä annoksilla vaihteli välillä 8–9,5-vuorokautta. Useimmilla potilailla suositellulla kerta-annoksella 5 mg/kg Crohnin taudissa ja ylläpitoannoksella 3 mg/kg joka 8. viikko nivelreumassa infliksimabi voitiin määrittää seerumista vähintään 8 viikon ajan.

Infliksimabin toistuva anto (5 mg/kg viikoilla 0, 2 ja 6 fistuloivassa Crohnin taudissa, 3 tai 10 mg/kg joka 4. tai 8. viikko nivelreumassa) johti vähäiseen infliksimabin kertymiseen seerumiin toisen annoksen jälkeen. Enempää kliinisesti merkityksellistä kertymistä ei havaittu. Useimmilla fistuloivaa Crohnin tautia sairastavilla potilailla infliksimabi oli määritettävissä seerumista 12 viikon ajan (vaihteluväli 4–28 viikkoa) annoksen ottamisen jälkeen.

Pediatriset potilaat

Populaatiofarmakokineettinen analyysi, joka perustuu haavaista koliittia ($N = 60$), Crohnin tautia ($N = 112$), lastenreumaa (juveniili reumatoidiartriitti; $N = 117$) ja Kawasakin tautia ($N = 16$) sairastavilla, 2 kuukautta – 17 vuotta vanhoilla potilailla saatuihin tietoihin, osoitti infliksimabipitoisuuden riippuvan painosta ei-lineaarisesti. Kun infliksimabia annettiin 5 mg/kg joka 8. viikko, vakaan tilan infliksimabialtistuksen (vakaan tilan AUC-arvo, AUC_{ss}) ennustavan arvon mediaani 6–17-vuotiailla pediatrisilla potilailla oli noin 20 % alhaisempi kuin vastaava arvo aikuisilla. AUC_{ss} -arvon mediaanin pediatrisilla, 2 – < 6-vuotiailla potilailla ennustettiin olevan noin 40 % alhaisempi kuin aikuisilla. Tätä ennustetta tukevien potilaiden lukumäärä on kuitenkin vähäinen.

5.3 Prekliiniset tiedot turvallisuudesta

Infliksimabi ei reagoi ristiin TNF_{α} :n kanssa muilla lajeilla kuin ihmisellä ja simpansseilla. Siksi perinteiset prekliiniset tiedot infliksimabin turvallisuudesta ovat vähäiset. Kun tehtiin kehitystoksisuustutkimus hiirillä käyttäen analogista vasta-ainetta, joka selektiivisesti estää hiirten TNF_{α} :n funktionaalista aktiviteettia, ei löytynyt merkkejä emoon kohdistuvasta toksisuudesta, sikiötoksisuudesta tai teratogeenisuudesta. Lisääntymiskykyä ja yleisiä lisääntymistoimintoja selvittävässä tutkimuksessa tiineiden hiirien määrä väheni saman analogisen vasta-aineen antamisen jälkeen. Ei tiedetä, johtuiko tämä koiraisiin vai naaraisiin vaiko molempiin kohdistuneista vaikutuksista. Hiirillä tehdyssä kuuden kuukauden pituisessa toistuvan annon toksisuutta selvittävässä tutkimuksessa käytettiin toistamiseen samaa hiiren TNF_{α} :n analogista vasta-ainetta. Tutkimuksessa havaittiin kiteytymiä joidenkin hoidettujen uroshiirien silmän linssin kapselissa. Potilaille ei ole tehty erityisiä oftalmologisia tutkimuksia, joiden avulla voitaisiin tutkia tämän havainnon merkitystä ihmisille. Infliksimabin mahdollisia karsinogeenisia ominaisuuksia ei ole arvioitu pitkäaikaistutkimuksissa. Tutkimuksissa hiirillä, joilla oli normaalia vähemmän TNF_{α} :aa, ei havaittu kasvainten lisääntymistä, kun niille annettiin kasvaimia tunnetusti aiheuttavia ja/tai niiden kasvua edistäviä aineita.

6. FARMASEUTTISET TIEDOT

6.1 Apuaineet

Sakkaroosi
Polysorbaatti 80 (E 433)
Mononatriumfosfaattimonohydraatti (pH:n säätöön)
Dinatriumfosfaattiheptahydraatti (pH:n säätöön)

6.2 Yhteensopimattomuudet

Koska yhteensopivuustutkimuksia ei ole tehty, tätä lääkevalmistetta ei saa sekoittaa muiden lääkevalmisteiden kanssa.

6.3 Kestoaika

Ennen käyttökuntoon saattamista

4 vuotta 2 °C – 8 °C:ssa.

Flixabi-valmistetta voidaan säilyttää enintään 25 °C:ssa yhden enintään 6 kuukauden pituisen jakson ajan edellyttäen, ettei alkuperäinen viimeinen käyttöpäivämäärä ylitä. Uusi viimeinen käyttöpäivämäärä on kirjoitettava koteloon. Jääkaapista poistettua Flixabi-valmistetta ei saa säilyttää uudelleen jääkaapissa.

Käyttökuntoon saattamisen ja laimentamisen jälkeen

Laimennetun liuoksen on osoitettu käytön aikana olevan kemiallisesti ja fysikaalisesti stabiili enintään 34 päivää 2 °C – 8 °C:ssa ja lisäksi 24 tuntia 25 °C:ssa jääkaapista ottamisen jälkeen. Mikrobiologiselta kannalta infuusioliuos tulisi antaa välittömästi. Säilytysaika ja -olosuhteet ennen käyttöä ovat käyttäjän vastuulla eivätkä tavallisesti saisi ylittää 24 tuntia 2 °C – 8 °C:ssa, ellei käyttökuntoon saattamista/laimennusta ole tehty valvotuissa ja validoiduissa aseptisissä olosuhteissa.

6.4 Säilytys

Säilytä jääkaapissa (2 °C – 8 °C).

Lääkevalmisteen säilytys enintään 25 °C:ssa ennen käyttökuntoon saattamista, ks. kohta 6.3.

Käyttökuntoon saatetun lääkevalmisteen säilytys, ks. kohta 6.3.

6.5 Pakkaustyyppi ja pakkauskoko (pakkauskoot)

Injektiopullo tyyppin 1 lasia, suljettu kumitulpalla ja alumiinisella puristusliittimellä ja suojattu muovikorkilla.

Flixabi on saatavana 1, 2, 3, 4 tai 5 injektiopulloa sisältävinä pakkauksina.

Kaikkia pakkauskokoja ei välttämättä ole myynnissä.

6.6 Erityiset varotoimet hävittämiselle ja muut käsittelyohjeet

1. Laske tarvittava annos ja tarvittavien Flixabi-injektiopullojen määrä. Yksi Flixabi-injektiopullo sisältää 100 mg infliksimabia. Laske vaadittavan käyttökuntoon saatetun Flixabi-liuoksen kokonaismäärä.
2. Jokaisen Flixabi-injektiopullon sisältö saatetaan käyttökuntoon aseptisissä olosuhteissa liuottamalla 10 ml:aan injektionesteisiin käytettävää vettä käyttäen ruiskua, jossa on 21 G:n (0,8 mm) tai pienempi neula. Repäise injektiopullon alumiininen suojus pois ja pyyhi korkki 70 %:lla alkoholilla kostutetulla pyyhkeellä. Työnnä ruiskun neula injektiopulloon kumitulpan keskiosan läpi ja ohjaa injektionesteisiin käytettävä vesi injektiopullon sisäpintaan. Heiluta liuosta kevyesti pyörittämällä injektiopulloa, jotta kylmäkuivattu kuiva-aine liukenee. Vältä pitkittynyttä tai voimakasta sekoittamista. ÄLÄ RAVISTA. Käyttökuntoon saattamisen yhteydessä liuokseen muodostuu usein vaahtoa. Anna käyttökuntoon saatetun liuoksen seistä 5 minuuttia. Tarkista, että liuos on väritöntä tai vaalean kellertävää ja opaalinhoitoista. Koska infliksimabi on proteiini, liuokseen saattaa

muodostua joitakin pieniä läpinäkyviä hiukkasia. Mikäli samentumia, värin muuttumista tai muita vieraita hiukkasia havaitaan, liuosta ei saa käyttää.

3. Laimenna koko määrä käyttökuntoon saatettua valmistettua Flixabi-liuosta 250 ml:aan 9 mg/ml (0,9 %) natriumkloridi-infuusionestettä. Älä laimenna käyttöön valmistettua Flixabi-liuosta millään muulla laimennusnesteellä. Laimennoksen voit tehdä siten, että otat käyttökuntoon saatetun Flixabi-liuoksen verran 9 mg/ml (0,9 %) natriumkloridiliuosta pois 9 mg/ml (0,9 %) natriumkloridi-infuusionestettä sisältävästä 250 ml:n lasipullostasta tai infuusiopussista. Lisää käyttökuntoon saatetun Flixabi-liuoksen koko määrä hitaasti 250 ml:n infuusiopulloon tai -pussiin. Sekoita kevyesti. Jos tilavuus on yli 250 ml, käytä joko isompaa infuusiopussia (esim. 500 ml tai 1 000 ml) tai useampaa 250 ml:n infuusiopussia. Tällä varmistetaan, ettei infuusioliuoksen pitoisuus ylitä 4 mg/ml. Jos infuusioliuos on säilytetty jääkaapissa käyttökuntoon saattamisen ja laimentamisen jälkeen, sen on annettava lämmetä huoneenlämmössä 25 °C:seen 3 tunnin ajan ennen vaihetta 4 (infuusio). Säilytys yli 24 tuntia 2 °C – 8 °C:ssa koskee ainoastaan Flixabi-valmisteen käyttöön valmistamista infuusionestepussissa.
4. Anna infuusioliuos vähintään sen kestoisena kuin suositellaan (ks. kohta 4.2). Käytä ainoastaan infuusiolaitteistoa, jossa on letkuun liitetty steriili, pyrogeeniton, vähän proteiineja sitova suodatin (huokoskoko 1,2 mikrometriä tai pienempi). Koska valmistuksessa ei ole säilytysainetta, on suositeltavaa, että infuusioliuoksen antaminen aloitetaan mahdollisimman pian ja enintään 3 tunnin kuluttua käyttökuntoon saattamisesta ja laimentamisesta. Jos valmistetta ei käytetä välittömästi, säilytysaika ja -olosuhteet ennen käyttöä ovat käyttäjän vastuulla eivätkä tavallisesti saisi ylittää 24 tuntia 2 °C – 8 °C:ssa, ellei käyttökuntoon saattamista/laimennusta ole tehty valvotuissa ja validoiduissa aseptisissä olosuhteissa (ks. kohta 6.3 yllä). Älä säilytä jäljelle jäävää infuusioliuosta uudelleenkäyttöä varten.
5. Fysikaalisia, biokemiallisia yhteensopivuustutkimuksia, joissa arvioidaan Flixabi-valmisteen antamista samanaikaisesti muiden aineiden kanssa, ei ole tehty. Älä infusoi Flixabi-valmistetta saman suonensisäisen linjan kautta muiden aineiden kanssa.
6. Tarkasta Flixabi silmämääräisesti vieraiden hiukkasten ja värimuutosten havaitsemiseksi ennen lääkkeen antamista. Mikäli selviä samentumia, värin muuttumista tai vieraita hiukkasia havaitaan, älä käytä liuosta.
7. Käyttämätön lääkevalmiste tai jäte on hävitettävä paikallisten vaatimusten mukaisesti.

7. MYYNTELUVAN HALTIJA

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

8. MYYNTELUVAN NUMERO(T)

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

9. MYYNTELUVAN MYÖNTÄMISPÄIVÄMÄÄRÄ/UUDISTAMISPÄIVÄMÄÄRÄ

Myyntiluvan myöntämisen päivämäärä: 13. elokuuta 1999

Viimeisimmän uudistamisen päivämäärä: 2. heinäkuuta 2009

10. TEKSTIN MUUTTAMISPÄIVÄMÄÄRÄ

Lisätietoa tästä lääkevalmisteesta on Euroopan lääkeviraston verkkosivulla <https://www.ema.europa.eu>.

LIITE II

- A. BIOLOGISEN VAIKUTTAVAN AINEEN VALMISTAJA
(VALMISTAJAT) JA ERÄN VAPAUTTAMISESTA VASTAAVA
VALMISTAJA**
- B. TOIMITTAMISEEN JA KÄYTTÖÖN LIITTYVÄT EHDOT TAI
RAJOITUKSET**
- C. MYYNTILUVAN MUUT EHDOT JA EDELLYTYKSET**
- D. EHDOT TAI RAJOITUKSET, JOTKA KOSKEVAT
LÄÄKEVALMISTEEN TURVALLISTA JA TEHOKASTA
KÄYTTÖÄ**

A. BIOLOGISEN VAIKUTTAVAN AINEEN VALMISTAJA (VALMISTAJAT) JA ERÄN VAPAUTTAMISESTA VASTAAVA VALMISTAJA

Biologisen vaikuttavan aineen valmistajan (valmistajien) nimi (nimet) ja osoite (osoitteet)

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

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

Erän vapauttamisesta vastaavan valmistajan nimi ja osoite

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

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

Lääkevalmisteen painetussa pakkausselosteessa on ilmoitettava kyseisen erän vapauttamisesta vastaavan valmistusluvan haltijan nimi ja osoite.

B. TOIMITTAMISEEN JA KÄYTTÖÖN LIITTYVÄT EHDOT TAI RAJOITUKSET

Reseptilääke, jonka määräämiseen liittyy rajoitus (ks. liite I: valmisteyhteenvedon kohta 4.2).

C. MYYNTILUVAN MUUT EHDOT JA EDELLYTYKSET

• Määräaikaiset turvallisuuskatsaukset

Tämän lääkevalmisteen osalta velvoitteet määräaikaisten turvallisuuskatsausten toimittamisesta on määritelty Euroopan unionin viitepäivämäärät (EURD) ja toimittamisvaatimukset sisältävässä luettelossa, josta on säädetty Direktiivin 2001/83/EY 107 c artiklan 7 kohdassa, ja kaikissa luettelon myöhemmissä päivityksissä, jotka on julkaistu Euroopan lääkeviraston verkkosivuilla.

D. EHDOT TAI RAJOITUKSET, JOTKA KOSKEVAT LÄÄKEVALMISTEEN TURVALLISTA JA TEHOKASTA KÄYTTÖÄ

• Riskienhallintasuunnitelma (RMP)

Myyntiluvan haltijan on suoritettava vaaditut lääketurvatoimet ja interventiot myyntiluvan moduulissa 1.8.2 esitetyn sovitun riskienhallintasuunnitelman sekä mahdollisten sovittujen riskienhallintasuunnitelman myöhempien päivitysten mukaisesti.

Päivitetty RMP tulee toimittaa

- Euroopan lääkeviraston pyynnöstä

- kun riskienhallintajärjestelmää muutetaan, varsinkin kun saadaan uutta tietoa, joka saattaa johtaa hyöty-riskiprofiilin merkittävään muutokseen, tai kun on saavutettu tärkeä tavoite (lääketurvatoiminnassa tai riskien minimoinnissa).

- **Lisätoimenpiteet riskien minimoimiseksi**

Koulutusohjelma koostuu potilaalla olevasta potilaskortista. Kortti on tarkoitettu sekä muistuttamaan tiettyjen testien päivämäärien ja tuloksien kirjaamisesta että helpottamaan potilasta jakamaan erityistä tietoa häntä hoitaville terveydenhuollon ammattilaisille koskien valmisteella meneillään olevaa hoitoa.

Potilaskortissa on oltava seuraavat pääviestit:

- Muistutus potilaille potilaskortin näyttämisestä kaikille heitä hoitaville terveydenhuollon ammattilaisille, mukaan lukien hätätilanteet, ja tieto terveydenhuollon ammattilaisille siitä, että potilas käyttää Flixabi-valmistetta.
- Maininta valmisteen kaupanimen ja eränumeron kirjaamisesta.
- Kohta tuberkuloosin seulontakokeiden tyyppin, päiväyksen ja tuloksen kirjaamiseen.
- Tieto siitä, että Flixabi-hoito voi suurentaa vakavien infektioiden/sepsiksen, opportunisti-infektioiden, tuberkuloosin, hepatiitti B -viruksen reaktivaation ja rokotuksen jälkeisen levinneen BCG-infektion (sikiökaudella tai imetyksen aikana infliksimabille altistuneilla imeväisillä) ja siitä milloin hakeutua terveydenhuollon ammattilaisen hoitoon.
- Lääkkeen määrääjän yhteystiedot.

LIITE III
MYyntIPÄÄLLYSMERKINNÄT JA PAKKAUSSELOSTE

A. MYYNTIPÄÄLLYSMERKINNÄT

ULKOPAKKAUKSESSA ON OLTAVA SEURAAVAT MERKINNÄT

KOTELO

1. LÄÄKEVALMISTEEN NIMI

Flixabi 100 mg kuiva-aine välikonsentraatiksi infuusionestettä varten, liuos
infliksimabi

2. VAIKUTTAVA(T) AINE(ET)

Yksi injektiopullo sisältää 100 mg infliksimabia.
Sekoittamisen jälkeen yksi ml sisältää 10 mg infliksimabia.

3. LUETTELO APUAINEISTA

Apuaineet: sakkaroosi, polysorbaatti 80 (E 433), mononatriumfosfaattimonohydraatti ja
dinatriumfosfaattiheptahydraatti.

4. LÄÄKEMUOTO JA SISÄLLÖN MÄÄRÄ

Kuiva-aine välikonsentraatiksi infuusionestettä varten, liuos

1 injektiopullo
2 injektiopulloa
3 injektiopulloa
4 injektiopulloa
5 injektiopulloa

5. ANTOTAPA JA TARVITTAESSA ANTOREITTI (ANTOREITIT)

Lue pakkausseloste ennen käyttöä.
Laskimoon.
Sekoita ja laimenna ennen käyttöä.

6. ERITYISVAROITUS VALMISTEEN SÄILYTTÄMISESTÄ POISSA LASTEN ULOTTUVILTA JA NÄKYVILTÄ

Ei lasten ulottuville eikä näkyville.

7. MUU ERITYISVAROITUS (MUUT ERITYISVAROITUKSET), JOS TARPEEN

8. VIIMEINEN KÄYTTÖPÄIVÄMÄÄRÄ

EXP
EXP, jos ei säilytetä jääkaapissa:

9. ERITYISET SÄILYTYSOLOSUHTEET

Säilytä jääkaapissa.

Voidaan säilyttää huoneenlämmössä (enintään 25 °C) yhden enintään 6 kuukauden pituisen jakson ajan, edellyttäen, ettei alkuperäinen viimeinen käyttöpäivämäärä ylity.

10. ERITYISET VAROTOIMET KÄYTTÄMÄTTÖMIEN LÄÄKEVALMISTEIDEN TAI NIISTÄ PERÄISIN OLEVAN JÄTEMATERIAALIN HÄVITTÄMISEKSI, JOS TARPEEN**11. MYYNTILUVAN HALTIJAN NIMI JA OSOITE**

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

12. MYYNTILUVAN NUMERO(T)

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

13. ERÄNUMERO

Lot:

14. YLEINEN TOIMITTAMISLUOKITTELU**15. KÄYTTÖOHJEET****16. TIEDOT PISTEKIRJOITUKSELLA**

Vapautettu pistekirjoituksesta.

17. YKSILÖLLINEN TUNNISTE – 2D-VIIVAKOODI

2D-viivakoodi, joka sisältää yksilöllisen tunnisteen.

18. YKSILÖLLINEN TUNNISTE – LUETTAVISSA OLEVAT TIEDOT

PC

SN
NN

**PIENISSÄ SISÄPAKKAUKSISSA ON OLTAVA VÄHINTÄÄN SEURAAVAT MERKINNÄT
INJEKTIOPULLON ETIKETTI**

1. LÄÄKEVALMISTEEN NIMI JA TARVITTAESSA ANTOREITTI (ANTOREITIT)

Flixabi 100 mg kuiva-aine välikonsentraattia varten
infliksimabi
Laskimoon

2. ANTOTAPA

3. VIIMEINEN KÄYTTÖPÄIVÄMÄÄRÄ

EXP:

4. ERÄNUMERO

Lot:

5. SISÄLLÖN MÄÄRÄ PAINONA, TILAVUUTENA TAI YKSIKKÖINÄ

100 mg

6. MUUTA

Flixabi 100 mg

infliksimabi

Potilaskortti

Potilaan nimi:
Lääkärin nimi:
Lääkärin puh.nro:

Tämä potilaskortti sisältää tärkeää turvallisuuteen liittyvää tietoa, josta sinun on hyvä olla tietoinen ennen Flixabi-hoidon aloitusta ja sen aikana.

Näytä tämä kortti kaikille hoitoosi osallistuville lääkäreille.

Lue Flixabi-valmisteen pakkausseloste huolellisesti, ennen kuin aloitat lääkkeen käyttämisen.

Flixabi-hoito aloitettu:

Annetut infuusiot:

On tärkeää, että sinä ja lääkäri merkitsette muistiin lääkkeesi kaupanimen ja eränumerot.

Pyydä lääkäriä merkitsemään tähän tiedot viimeisimmistä tuberkuloosiseulonnoista:
Menetelmä:
Päiväys:
Tulos:

Varmista, että sinulla on mukana luettelo kaikista muista käyttämästäsi lääkkeistä, kun menet vastaanotolle.

Allergiat:

Muut käytössä olevat lääkkeet:

Infektiot

Ennen Flixabi-hoitoa

- Kerro lääkärille, jos sinulla on jokin infektio, vaikka se olisi hyvin vähäinenkin.
- On erittäin tärkeää, että kerrot lääkärille, jos sinulla on joskus ollut tuberkuloosi tai jos olet joskus ollut läheisessä kontaktissa henkilön kanssa, jolla on ollut tuberkuloosi. Sinulle tehdään tuberkuloosin seulontakokeet. Pyydä, että lääkäri merkitsee tiedot seulontakokeista tähän korttiin.
- Kerro lääkärille, jos sinulla on B-hepatiitti tai jos tiedät tai epäilet olevasi B-hepatiittiviruksen kantaja.

Flixabi-hoidon aikana

- Kerro heti lääkärille, jos sinulle ilmaantuu infektio-oireita, kuten kuumetta, väsymystä, (itsepintaista) yskää, hengenahdistusta, painon alenemista, yöhikoilua, ripulia, haavaumia, hammasongelmia, kirvelyä virtsatessa tai flunssan kaltaisia oireita.

Raskaus, imetys ja rokotukset

- Jos olet saanut Flixabi-valmistetta raskauden aikana tai jos imetät, on tärkeää että kerrot siitä lastasi hoitavalle lääkärille, ennen kuin lapsesi saa mitään rokotuksia. Lapsellesi ei saa antaa ”elävää rokotetta”, kuten BCG-rokotetta (käytetään tuberkuloosin ehkäisyyn) 12 kuukauteen syntymän jälkeen tai imetyksen aikana, ellei lastasi hoitava lääkäri toisin suosittele.

Pidä tämä kortti mukanas 4 kuukauden ajan viimeisimmän Flixabi-annoksen jälkeen, tai jos olet raskaana, 12 kuukauden ajan synnytyksen jälkeen. Haittavaikutuksia voi ilmentua pitkänkin ajan kuluttua viimeisestä annoksesta.

B. PAKKAUSSELOSTE

Pakkausseloste: Tietoa käyttäjälle

Flixabi 100 mg kuiva-aine välikonsentraatiksi infuusionestettä varten, liuos infliksimabi

Lue tämä pakkausseloste huolellisesti ennen kuin aloitat tämän lääkkeen käyttämisen, sillä se sisältää sinulle tärkeitä tietoja.

- Säilytä tämä pakkausseloste. Voit tarvita sitä myöhemmin.
- Lääkäri antaa sinulle myös potilaskortin, joka sisältää tärkeää turvallisuuteen liittyvää tietoa, joka sinun pitää tietää ennen Flixabi-hoidon aloitusta ja hoidon aikana.
- Jos sinulla on kysyttävää, käänny lääkärin puoleen.
- Jos havaitset haittavaikutuksia, kerro niistä lääkärille. Tämä koskee myös sellaisia mahdollisia haittavaikutuksia, joita ei ole mainittu tässä pakkausselosteessa. Ks. kohta 4.

Tässä pakkausselosteessa kerrotaan:

1. Mitä Flixabi on ja mihin sitä käytetään
2. Mitä sinun on tiedettävä, ennen kuin Flixabi-valmistetta annetaan
3. Miten Flixabi-valmistetta annetaan
4. Mahdolliset haittavaikutukset
5. Flixabi-valmisteen säilyttäminen
6. Pakkauksen sisältö ja muuta tietoa

1. Mitä Flixabi on ja mihin sitä käytetään

Flixabi-valmisteen vaikuttava aine on infliksimabi. Infliksimabi on monoklonaalinen vasta-aine – valkuaisaineen (proteiini) tyyppi, joka kiinnittyy elimistössä tiettyyn kohteeseen, joka on nimeltään TNF (tuumorinekroositekijä) alfa.

Flixabi kuuluu lääkeryhmään, jota kutsutaan nimellä TNF-salpaajat. Sitä käytetään aikuisille seuraaviin tulehduksellisiin sairauksiin:

- Nivelreuma
- Nivelpsoriaasi
- Selkärankareuma (Bechterewin tauti)
- Psoriaasi.

Flixabi-valmistetta käytetään myös aikuisille ja yli 6-vuotiaille lapsille seuraaviin sairauksiin:

- Crohnin tauti
- Haavainen paksusuolitulehdus.

Flixabi toimii kiinnittymällä selektiivisesti tuumorinekroositekijä alfaan (TNF α) ja estämällä sen toiminnan. TNF α on mukana elimistön tulehdusprosesseissa, joten sen estäminen voi vähentää elimistössä tapahtuvia tulehduksia.

Nivelreuma

Nivelreuma on nivelten tulehduksellinen sairaus. Jos sinulla on aktiivinen nivelreuma, sinua hoidetaan ensin muilla lääkkeillä. Jos nämä lääkkeet eivät toimi riittävän hyvin, sinulle annetaan Flixabi-valmistetta, jota otat yhdessä toisen lääkeaineen, metotreksaatin kanssa:

- vähentämään sairauden merkkejä ja oireita
- hidastamaan nivelvaurioiden syntyä
- parantamaan fyysistä suorituskkyä.

Nivelpsoriaasi

Nivelpsoriaasi on nivelten tulehduksellinen sairaus, johon yleensä liittyy psoriaasi. Jos sinulla on aktiivinen nivelpsoriaasi, sinua hoidetaan ensin muilla lääkkeillä. Jos nämä lääkkeet eivät toimi riittävän hyvin, sinulle annetaan Flixabi-valmistetta:

- vähentämään sairauden merkkejä ja oireita
- hidastamaan nivelvaurioiden syntyä
- parantamaan fyysistä suorituskykyä.

Selkärankareuma (Bechterewin tauti)

Selkärankareuma on selkärangan tulehduksellinen sairaus. Jos sinulla on selkärankareuma, sinua hoidetaan ensin muilla lääkkeillä. Jos nämä lääkkeet eivät toimi riittävän hyvin, sinulle annetaan Flixabi-valmistetta:

- vähentämään sairauden merkkejä ja oireita
- parantamaan fyysistä suorituskykyä.

Psoriaasi

Psoriaasi on ihon tulehduksellinen sairaus. Jos sinulla on kohtalainen tai vaikea plakkipsoriaasi, saat ensin muita lääkkeitä tai hoitoja, kuten valohoitoa. Jos nämä lääkkeet eivät toimi riittävän hyvin, sinulle annetaan Flixabi-valmistetta vähentämään sairauden merkkejä ja oireita.

Haavainen paksusuolitulehdus

Haavainen paksusuolitulehdus on suoliston tulehduksellinen sairaus. Jos sinulla on haavainen paksusuolitulehdus, käytät ensin muita lääkkeitä. Jos nämä lääkkeet eivät toimi riittävän hyvin, sinulle annetaan Flixabi-valmistetta sairautesi hoitoon.

Crohnin tauti

Crohnin tauti on suoliston tulehduksellinen sairaus. Jos sinulla on Crohnin tauti, käytät ensin muita lääkkeitä. Jos nämä lääkkeet eivät toimi riittävän hyvin, sinulle annetaan Flixabi-valmistetta:

- aktiivisen Crohnin taudin hoitoon
- suolen ja ihonpinnan välisten epänormaalien avanteiden (fistelien) vähentämiseen, kun niitä ei ole saatu hallintaan muilla lääkkeillä tai leikkauksella.

2. Mitä sinun on tiedettävä, ennen kuin Flixabi-valmistetta annetaan

Sinulle ei anneta Flixabi-valmistetta, jos:

- olet allerginen infliksimabille tai tämän lääkkeen jollekin muulle aineelle (lueteltu kohdassa 6)
- olet allerginen (yliherkkä) hiiristä peräisin oleville valkuaisaineille
- sinulla on tuberkuloosi tai muu vakava infektio, kuten keuhkokuume tai verenmyrkytys (sepsis)
- sinulla on kohtalainen tai vaikea sydämen vajaatoiminta.

Älä käytä Flixabi-valmistetta, jos jokin yllä olevista koskee sinua. Jos et ole varma, keskustele lääkärin kanssa ennen kuin saat Flixabi-valmistetta.

Varoitukset ja varotoimet

Keskustele lääkärin kanssa ennen kuin saat Flixabi-valmistetta tai Flixabi-hoidon aikana, jos:

Olet aiemmin saanut hoitoa infliksimabia sisältävällä lääkkeellä

- Kerro lääkärille, jos olet saanut hoitoa infliksimabia sisältävillä lääkkeillä aiemmin ja olet nyt aloittamassa hoidon uudelleen Flixabi-valmisteella.
- Jos infliksimabihoidossasi on ollut yli 16 viikon tauko, allergisten reaktioiden riski on suurempi, kun hoitosi aloitetaan uudelleen.

Infektiot

- Kerro lääkärille ennen kuin saat Flixabi-valmistetta, jos sinulla on jokin infektio, vaikka se olisi hyvin vähäinen.

- Kerro lääkärille ennen kuin saat Flixabi-valmistetta, jos olet joskus asunut tai matkustanut alueilla, joilla histoplasmoosi-, koksidiodomykoosi- tai blastomykoosi-infektiot ovat yleisiä. Näitä infektioita aiheuttavat tiettytyyppiset sienet, jotka voivat olla haitallisia keuhkoille tai elimistön muille osille.
- Saatat saada infektioita helpommin, kun sinua hoidetaan Flixabi-valmisteella. Jos olet 65-vuotias tai vanhempi, riski on suurempi.
- Nämä infektiot saattavat olla vakavia ja niitä ovat tuberkuloosi, virusten, sienten bakteerien tai muiden luonnossa olevien organismien aiheuttamat infektiot sekä verenmyrkytys (sepsis), joka voi olla hengenvaarallinen.

Kerro lääkärille heti, jos saat infektion merkkejä Flixabi-hoidon aikana. Merkkeihin kuuluvat kuume, yskä, flunssan kaltaiset oireet, huonovointisuus, punainen tai kuuma iho, haavat ja hammasongelmat. Lääkäri saattaa suositella Flixabi-hoidon väliaikaista lopettamista.

Tuberkuloosi

- On erittäin tärkeää, että kerrot lääkärille, jos sinulla on joskus ollut tuberkuloosi tai jos olet ollut läheisessä kontaktissa henkilön kanssa, jolla on ollut tai on tuberkuloosi.
- Lääkäri tekee sinulle kokeita, joiden avulla nähdään, onko sinulla tuberkuloosi. Tuberkuloosia on raportoitu Flixabi-hoitoa saaneilla potilailla, myös potilailla, jotka ovat jo saaneet tuberkuloosilääkkeitä. Lääkäri kirjaa tuberkuloositestien tulokset potilaskorttiisi.
- Jos lääkärin mielestä sinulla on tuberkuloosin riski, sinua voidaan hoitaa tuberkuloosilääkkeillä ennen kuin saat Flixabi-valmistetta.

Kerro lääkärille heti, jos saat tuberkuloosin merkkejä Flixabi-hoidon aikana. Merkkeihin kuuluvat itsepintainen yskä, painon aleneminen, väsymyksen tunne, kuume, yöhikoilu.

B-hepatiittivirus

- Kerro lääkärille ennen kuin saat Flixabi-valmistetta, jos olet hepatiitti B-viruksen kantaja tai sinulla on tai on joskus ollut B-hepatiitti.
- Kerro lääkärille, jos uskot olevasi vaarassa sairastua B-hepatiittiin.
- Lääkäri tekee sinulle B-hepatiittitestin.
- Hoito TNF-salpaajilla, kuten Flixabi-valmisteella, saattaa johtaa B-hepatiittiviruksen palautumiseen aktiiviseksi potilailla, jotka kantavat tätä virusta. Tämä saattaa toisinaan olla hengenvaarallista.

Sydänongelmat

- Kerro lääkärille, jos sinulla on sydänongelmia, kuten lievä sydämen vajaatoiminta.
- Lääkäri saattaa haluta tarkkailla sydäntäsi.

Kerro lääkärille heti, jos saat Flixabi-hoidon aikana uusia sydämen vajaatoiminnan merkkejä tai ne pahenevat. Merkkeihin kuuluvat hengästyneisyys tai jalkojen turvotus.

Syöpä ja lymfooma

- Kerro lääkärille ennen kuin saat Flixabi-valmistetta, jos sinulla on tai on joskus ollut lymfooma (eräänlainen verisyöpä) tai jokin muu syöpä.
- Potilailla, joilla on vaikea nivelreuma ja joilla tauti on ollut kauan, saattaa lymfooman kehittymisen riski olla suurempi.
- Flixabi-valmistetta käyttävillä lapsilla ja aikuisilla lymfooman tai muun syövän kehittymisen riski saattaa suurentua.
- Joillekin potilaista, joita on hoidettu TNF-salpaajalla, mukaan lukien Flixabi-valmisteella, on kehittynyt harvinainen syöpä, jota kutsutaan hepatospleeniseksi T-solulymfoomaksi. Useimmat näistä potilaista olivat teini-ikäisiä poikia tai nuoria miehiä ja useimmilla heistä oli joko Crohnin tauti tai haavainen paksusuolitulehdus. Tämän tyyppinen syöpä on tavallisimmin johtanut kuolemaan. Lähes kaikki potilaat olivat saaneet myös atsatiopriinia tai 6-merkaptopuriinia sisältäviä lääkkeitä TNF-salpaajan lisäksi.
- Joillekin infliksimabihoitoa saaneille potilaille on kehittynyt tietynlaisia ihosyöpiä. Jos havaitset mitä tahansa muutoksia ihossasi tai kasvaimia ihossa hoidon aikana tai sen jälkeen, kerro asiasta lääkärille.

- Joillekin naisille, jotka ovat saaneet Flixabi-valmistetta nivelreuman hoitoon, on kehittynyt kohdunkaulan syöpä. Flixabi-valmistetta saaville naisille, mukaan lukien yli 60-vuotiaille, lääkäri voi suositella säännöllisiä kohdunkaulan syövän seulontatutkimuksia.

Keuhkosairaus tai runsas tupakointi

- Kerro lääkärille ennen kuin saat Flixabi-valmistetta, jos sinulla on keuhkosairaus nimeltä pitkäaikainen ahtauttava keuhkosairaus (keuhkohtaumatauti, COPD) tai jos tupakoit runsaasti.
- Potilailla, joilla on COPD tai jotka tupakoivat runsaasti, syövän kehittymisen riski saattaa lisääntyä Flixabi-hoidon aikana.

Hermoston sairaus

- Kerro lääkärille ennen kuin saat Flixabi-valmistetta, jos sinulla on tai on joskus ollut hermostoon vaikuttavia ongelmia. Näitä ovat MS-tauti (multippeli skleroosi), Guillain–Barrén oireyhtymä, jos sinulla on kouristuskohtauksia tai jos sinulla on todettu näköhermon tulehdus (optinen neuriitti).

Kerro lääkärille heti, jos saat hermoston sairauksien oireita Flixabi-hoidon aikana. Tällaisia oireita ovat näkökyvyn muutos, käsien tai jalkojen heikkous, puutumisen tai pistelyn tunne kehossa.

Epänormaalit ihon avanteet

- Kerro lääkärille ennen kuin saat Flixabi-valmistetta, jos sinulla on epänormaaleja ihon avanteita (fisteleitä).

Rokotukset

- Kerro lääkärille, jos olet hiljattain saanut rokotuksen tai sinulle on suunniteltu annettavan rokotus.
- Sinun pitää saada suositellut rokotukset ennen Flixabi-hoidon aloittamista. Voit saada joitakin rokotteita Flixabi-hoidon aikana, mutta sinulle ei saa antaa eläviä rokotteita (rokotteet, jotka sisältävät eläviä, mutta heikennettyjä taudinaiheuttajia), koska ne voivat aiheuttaa infektoita.
- Jos sait Flixabi-valmistetta raskauden aikana, myös lapsellasi saattaa olla suurentunut eläviin rokotteisiin liittyvä infektioriski ensimmäisen elinvuoden ajan. On tärkeää, että kerrot lastasi hoitavalle lääkärille ja muille terveydenhuollon ammattilaisille Flixabi-hoidostasi, jotta he voivat päättää, milloin lapsesi voi saada jonkin rokotuksen, mukaan lukien elävät rokotteet, kuten BCG-rokote (käytetään tuberkuloosin ehkäisyyn).
- Jos imetät, on tärkeää, että kerrot lapsesi hoitavalle lääkärille ja muille terveydenhuollon ammattilaisille Flixabi-hoidostasi, ennen kuin lapsellesi annetaan jokin rokotus. Katso lisätietoja kohdasta Raskaus ja imetys.

Hoidolliset tartunnanaiheuttajat

- Kerro lääkärille, jos olet hiljattain saanut tai sinulle on suunniteltu annettavan hoitoa hoidollisella tartunnanaiheuttajalla (kuten BCG-rokote instillaationa syövän hoitoon).

Leikkaukset tai hammastoimenpiteet

- Kerro lääkärille, jos olet menossa johonkin leikkaukseen tai hammastoimenpiteeseen.
- Kerro kirurgille tai hammaslääkärille, että saat Flixabi-hoitoa ja näytä hänelle potilaskorttisi.

Maksaongelmat

- Joillekin infliksimabihoitoa saaville potilaille on kehittynyt vakavia maksaongelmia. Kerro lääkärillesi välittömästi, jos sinulle ilmaantuu Flixabi-hoidon aikana maksaongelmien oireita. Merkkejä ovat ihon ja silmien keltaisuus, virtsan värjäytyminen tummanruskeaksi, kipu tai turvotus oikealla ylävatsalla, nivelkipu, ihottuma tai kuume.

Alhaiset verisolujen määrät

- Joidenkin infliksimabia saavien potilaiden elimistö ei tuota riittävästi verisoluja, jotka auttavat taistelemaan infektoita vastaan tai lopettamaan verenvuodon. Kerro lääkärillesi välittömästi, jos sinulle ilmaantuu Flixabi-hoidon aikana oireita alhaisesta verisolujen määrästä. Merkkejä ovat itsepintainen kuume, herkästi syntyvät mustelmat tai verenvuoto, ihonalaisen

verenvuodon aiheuttamat pienet punaiset tai violetit pisteet iholla tai ihon kalpeus.

Immuunijärjestelmän häiriöt

- Joillekin infliksimabia saaville potilaille on kehittynyt lupus-nimisen immuunijärjestelmän häiriön oireita.

Kerro lääkärillesi välittömästi, jos sinulle ilmaantuu lupuksen oireita Flixabi-hoidon aikana. Merkkejä ovat nivelkipu tai auringolle herkkä ihottuma poskilla tai käsivarsilla.

Lapset ja nuoret

Yllä olevat tiedot koskevat myös lapsia ja nuoria. Tämän lisäksi:

- Joillain TNF-estäjiä, kuten Flixabi-valmistetta, saaneilla lapsilla ja teini-ikäisillä potilailla on esiintynyt syöpätapauksia, mukaan lukien harvinaisia syöpätyyppejä. Ne ovat toisinaan johtaneet kuolemaan.
- Flixabi-valmistetta saaneille lapsille kehittyi infektioita useammin kuin aikuisille.
- Lasten pitää saada suositusten mukaiset rokotukset ennen Flixabi-hoidon aloitusta. Lapsille voidaan antaa joitakin rokotteita Flixabi-hoidon aikana, mutta heille ei saa antaa eläviä rokotteita Flixabi-hoidon aikana.

Mikäli et ole varma, koskeeko jokin yllä olevista sinua, keskustele lääkärin kanssa ennen kuin saat Flixabi-valmistetta.

Muut lääkevalmisteet ja Flixabi

Kerro lääkärillesi, jos parhaillaan käytät, olet äskettäin käyttänyt tai saatat käyttää muita lääkkeitä. Potilaat, joilla on jokin tulehduksellinen sairaus, käyttävät valmiiksi lääkevalmisteita sairautensa hoitoon. Nämä lääkevalmisteet saattavat aiheuttaa haittavaikutuksia. Lääkäri neuvoo, mitä muita lääkkeitä sinun pitää edelleen käyttää Flixabi-hoidon aikana.

Erityisesti kerro lääkärillesi, jos käytät jotain seuraavista lääkkeistä:

- Lääkkeitä, jotka vaikuttavat immuunijärjestelmään.
- Kineret (joka sisältää anakinraa). Flixabi-valmistetta ja Kineret-valmistetta ei pidä käyttää samanaikaisesti.
- Orencia (joka sisältää abataseptia). Flixabi-valmistetta ja Orenciata ei pidä käyttää samanaikaisesti.

Sinulle ei saa antaa eläviä rokotteita (esim. BCG-rokote) Flixabi-hoidon aikana. Jos sait Flixabi-hoitoa raskauden aikana tai jos saat Flixabi-hoitoa imetyksen aikana, kerro lastasi hoitavalle lääkärillesi ja muille terveydenhuollon ammattilaisille Flixabi-hoidostasi, ennen kuin lapsesi saa mitään rokotteita.

Mikäli et ole varma, koskeeko jokin yllä olevista sinua, keskustele lääkärin tai apteekkihenkilökunnan kanssa ennen Flixabi-valmisteen käyttöä.

Raskaus, imetys ja hedelmällisyys

- Jos olet raskaana tai imetät, epäilet olevasi raskaana tai jos suunnittelet lapsen hankkimista, kysy lääkäriltä neuvoa ennen tämän lääkkeen käyttöä. Flixabi-valmistetta tulee käyttää raskauden tai imetyksen aikana vain jos se lääkärin mielestä on välttämätöntä.
- Sinun pitää välttää raskaaksi tuloa Flixabi-hoidon aikana ja 6 kuukautta hoidon lopettamisen jälkeen. Keskustele lääkärin kanssa ehkäisyn käytöstä tuona aikana.
- Jos sait Flixabi-valmistetta raskauden aikana, lapsellasi saattaa olla suurentunut infektioriski.
- On tärkeää, että kerrot lastasi hoitavalle lääkärillesi ja muille terveydenhuollon ammattilaisille Flixabi-hoidostasi ennen kuin lapsellesi annetaan jokin rokotus. Jos sait Flixabi-hoitoa raskauden aikana, BCG-rokotteen (käytetään tuberkuloosin ehkäisyyn) antaminen lapsellesi 12 kuukauden aikana syntymän jälkeen voi aiheuttaa infektion, jolla saattaa olla vakavia, jopa kuolemaan johtavia komplikaatioita. Eläviä rokotteita, kuten BCG-rokotetta, ei saa antaa lapsellesi 12 kuukauteen syntymän jälkeen, ellei lastasi hoitava lääkäri toisin suosittele. Katso lisätietoja kohdasta Rokotukset.

- Jos imetät, on tärkeää, että kerrot lapsesi hoitavalle lääkärille ja muille terveydenhuollon ammattilaisille Flixabi-hoidostasi, ennen kuin lapsellesi annetaan jokin rokotus. Eläviä rokotteita ei tule antaa lapsellesi imetyksen aikana ellei lastasi hoitava lääkäri toisin suosittele.
- Flixabi-hoitoa raskauden aikana saaneiden naisten imeväisikäisillä lapsilla on raportoitu voimakkaasti alentuneita valkosolujen määriä. Jos lapsellasi on jatkuvaa kuumeilua tai infektioita, ota heti yhteyttä lastasi hoitavaan lääkäriin.

Ajaminen ja koneiden käyttö

Flixabi-valmisteella on vähäinen vaikutus ajokykyyn ja koneidenkäyttökykyyn, sillä se saattaa aiheuttaa esimerkiksi heite- tai kiertohuimausta.

Flixabi sisältää natriumia

Tämä lääkevalmiste sisältää alle 1 mmol natriumia (23 mg) per annos eli sen voidaan sanoa olevan ”natriumiton”. Ennen kuin Flixabi annetaan, se kuitenkin sekoitetaan natriumia sisältävään liuokseen. Keskustele lääkärin kanssa, jos noudatat vähäsuolaista ruokavaliota.

Fixlabi sisältää polysorbaatti 80:aa

Tämä lääkevalmiste sisältää 0,5 mg polysorbaatti 80:aa per injektio (20 ml:n injektio), joka vastaa 0,5 mg:aa/10 ml, kun valmiste saatetaan käyttövalmiiksi 10 ml:lla injektioneesteisiin käytettävää vettä. Polysorbaatit saattavat aiheuttaa allergisia reaktioita. Jos sinulla on allergioita, kerro asiasta lääkärille.

3. Miten Flixabi-valmistetta annetaan

Nivelreuma

Tavanomainen annos on 3 mg painokiloa kohti.

Nivelpsoriaasi, selkärankareuma (Bechterewin tauti), psoriaasi, haavainen paksusuolitulehdus ja Crohnin tauti

Tavanomainen annos on 5 mg painokiloa kohti.

Miten Flixabi-valmistetta annetaan

- Lääkäri tai hoitaja antaa sinulle Flixabi-valmistetta.
- Lääkäri tai hoitaja valmistaa lääkkeen infuusiota varten.
- Lääke annetaan infuusiona (tiputus) (2 tunnin aikana) laskimoon, yleensä käsivarteen. Kolmannen hoitokerran jälkeen lääkäri voi päättää, että saat Flixabi-annoksen 1 tunnin aikana.
- Vointiasi tarkkaillaan Flixabi-tiputuksen aikana ja vielä 1–2 tunnin ajan sen jälkeen.

Kuinka paljon Flixabi-valmistetta annetaan

- Lääkäri päättää saamasi annoksen suuruuden ja kuinka usein Flixabi-valmistetta sinulle annetaan. Tämä riippuu sairaudestasi, painostasi ja siitä, miten Flixabi-hoito sinuun vaikuttaa.
- Alla olevasta taulukosta näet, miten usein tätä lääkettä yleensä annetaan ensimmäisen annoksen jälkeen.

2. annos	2 viikkoa 1. annoksen jälkeen
3. annos	6 viikkoa 1. annoksen jälkeen
Myöhemmät annokset	6–8 viikon välein riippuen sairaudestasi

Käyttö lapsille ja nuorille

Flixabi-valmistetta annetaan lapsille ja nuorille vain Crohnin taudin tai haavaisen paksusuolitulehduksen hoitoon. Näiden lasten pitää olla 6 vuotta täyttäneitä.

Jos saat enemmän Flixabi-valmistetta kuin sinun pitäisi

Lääkäri tai hoitaja antaa sinulle tämän lääkevalmisteen. Siksi on epätodennäköistä, että saisit sitä enemmän kuin pitäisi. Liian suuren Flixabi-annoksen ei tiedetä aiheuttaneen haittavaikutuksia.

Jos unohdat Flixabi-infuusion tai se jää antamatta

Jos unohdat tai myöhästyt vastaanottokäynniltä, jolla oli tarkoitus saada Flixabi-valmistetta, sovi uusi aika mahdollisimman pian.

Jos sinulla on kysymyksiä tämän lääkkeen käytöstä, käänny lääkärin puoleen.

4. Mahdolliset haittavaikutukset

Kuten kaikki lääkkeet, tämäkin lääke voi aiheuttaa haittavaikutuksia. Kaikki eivät kuitenkaan niitä saa. Useimmat haittavaikutukset ovat lieviä tai kohtalaisia vaikeusasteeltaan. Joillain potilailla haittavaikutukset kuitenkin voivat olla vakavia ja vaatia hoitoa. Haittavaikutuksia voi ilmaantua myös Flixabi-lääkityksen lopettamisen jälkeen.

Kerro välittömästi lääkärille, jos huomaat jotain seuraavista:

- **merkkejä allergisesta reaktiosta**, kuten kasvojen, huulten, suun tai kurkun turvotus, mikä saattaa vaikeuttaa nielemistä tai hengitystä, ihottuma, nokkosrokko, käsien, jalkojen tai nilkkojen turvotus. Jotkut näistä reaktioista voivat olla vakavia tai hengenvaarallisia. Allerginen reaktio voi ilmentua 2 tunnin kuluessa tiputuksesta tai myöhemmin. Muita oireita, jotka voivat olla merkkejä allergisista reaktioista ja joita saattaa esiintyä jopa 12 päivän kuluttua tiputuksesta, ovat lihaskipu, kuume, kipu nivelissä tai leukapielissä, kurkkukipu tai päänsärky
- **merkkejä sydänongelmasta**, kuten rintatuntemus tai rintakipu, käsivarren kipu, mahakipu, hengenahdistus, ahdistuneisuus, heikotuksen tunne, huimaus, pyörtyminen, hikoilu, huonovointisuus (pahoinvointi), oksentaminen, sydämen tykytys tai hakkaaminen, nopea tai hidas sydämensyke ja jalkojen turvotus
- **merkkejä infektiosta (mukaan lukien tuberkuloosi)**, kuten kuume, väsymyksen tunne, yskä, joka voi jatkua pitkään, hengenahdistus, flunssan kaltaiset oireet, painon aleneminen, yöhikoilu, ripuli, märkäkertymä (paise) suolistossa tai peräaukon ympärillä, haavat, hammasongelmat tai kirvelevä tunne virtsatessa
- **mahdollisia merkkejä syövästä**, mukaan lukien mutta nähin rajoittumatta: imusolmukkeiden turvotus, painon lasku, kuume, epätavalliset ihokyhmyt, muutokset luomissa tai ihon värissä tai epätavallinen emätinverenvuoto.
- **merkkejä keuhko-ongelmasta**, kuten yskä, hengitysvaikeudet tai ahdistava tunne rinnassa
- **merkkejä hermoston ongelmasta (mukaan lukien silmäongelmat)**, kuten aivohalvauksen merkit (äkillinen kasvojen, käsien tai jalkojen puutuminen tai voimattomuus, etenkin toisella puolella kehoa; äkillinen sekavuus, puhe- tai ymmärtämisvaikeudet; näköhäiriöt toisessa tai molemmissa silmissä, kävelemisvaikeudet, heitehuimaus, tasapainon tai koordinaatiokyvyn menettäminen tai voimakas päänsärky), kouristuskohautukset, pistely/puutuminen jossain kehon osassa tai käsien tai jalkojen voimattomuus, muutokset näkökyvyssä kuten kahtena näkeminen tai muut silmäongelmat
- **merkkejä maksaongelmasta** (mukaan lukien B-hepatiitti-infektio, jos sinulla on aiemmin ollut B-hepatiitti) kuten ihon tai silmien keltaisuus, virtsan värjäytyminen tummanruskeaksi, kipua tai turvotusta oikealla ylävatsalla, nivelkipu, ihottumat tai kuume
- **merkkejä immuunijärjestelmän sairaudesta**, kuten nivelkipua tai auringolle herkkää ihottumaa poskilla tai käsissä (lupus) tai yskää, hengenahdistusta, kuumetta tai ihottumaa (sarkoidoosi).
- **merkkejä alhaisista verisolujen määristä**, kuten itsestään tuleva kuume, herkästi tuleva verenvuoto tai mustelmat, ihonalaisesta verenvuodosta johtuvat pienet punaiset tai violetit pisteet iholla tai ihon kalpeus.
- **merkkejä vakavista iho-ongelmista**, kuten vartalolla punoittavat kokardimaiset pilkut tai pyöreät laikut, joiden keskellä on usein rakkula, laaja-alainen ihon kuoriutuminen ja irtoaminen (kesiminen), haavaumat suussa, kurkussa, nenässä, sukupuolielimissä ja silmissä tai pienet

märkäiset paukat, jotka voivat levitä ympäri kehoa. Näiden ihoreaktioiden yhteydessä voi ilmetä kuumetta.

Kerro lääkärille heti, jos huomaat jotain yllä mainituista.

Seuraavia haittavaikutuksia on havaittu Flixabi-valmisteen käytön yhteydessä:

Hyvin yleisiä (saattaa esiintyä useammalla kuin 1 potilaalla kymmenestä)

- vatsakipu, huonovointisuus
- virusinfektiot, kuten herpes tai flunssa
- ylähengitystieinfektiot, kuten sinuiitti
- päänsärky
- infuusion aiheuttama haittavaikutus
- kipu.

Yleisiä (saattaa esiintyä enintään 1 potilaalla kymmenestä)

- muutokset maksan toiminnassa, maksaentsyymien kohoaminen (näkyvät verikokeissa)
- infektio keuhkoissa tai rinnassa, kuten keuhkoputkitulehdus tai keuhkokuume
- hengitysvaikeudet, rintakipu
- verenvuoto vatsassa tai suolistossa, ripuli, ruoansulatushäiriö, närästys, ummetus
- nokkosrokko, kutiseva ihottuma tai kuiva iho
- tasapaino-ongelmat tai huimauksen tunne
- kuume, lisääntynyt hikoilu
- verenkierto-ongelmat, kuten matala tai korkea verenpaine
- mustelmat, kuumat aallot tai nenäverenvuoto, kuuma, punoittava iho (punastuminen)
- väsymyksen tai heikkouden tunne
- bakteeri-infektiot, kuten verenmyrkytys, absessi (märkäpesäke) tai infektio ihon alla (selluliitti)
- sienen aiheuttama ihoinfektio
- veriongelmat, kuten anemia tai valkosolujen vähyys
- turvonneet imusolmukkeet
- masennus, univaikeudet
- silmäongelmat, mukaan lukien silmien punoitus ja infektiot
- sydämen nopealyöntisyys (takykardia) tai sydämentykytys
- kipu nivelissä, lihaksissa tai selässä
- virtsatieinfektio
- psoriaasi, iho-ongelmat, kuten ihottuma ja hiusten lähtö
- pistokohdan reaktiot, kuten kipu, turvotus, punoitus tai kutina
- vilunväreet, nesteen kertyminen ihon alle turvotusta aiheuttaen
- tunnottomuus tai pistelyn tunne.

Melko harvinaisia (saattaa esiintyä enintään 1 potilaalla sadasta)

- riittämätön verensaanti, verisuonien turpoaminen
- veren kerääntyminen verisuonien ulkopuolelle (hematooma) tai mustelmat
- iho-ongelmat, kuten rakkulat, syylät, epänormaali ihon värjäytyminen tai pigmentaatio, tai huulten turvotus tai ihon paksuuntuminen tai punainen, hilseilevä ja hiutaleinen iho
- vakavat allergiset reaktiot (esim. anafylaksi), immuunijärjestelmän sairaus nimeltään lupus, yliherkkyyssreaktiot vieraita valkuaisaineita kohtaan
- haavojen hitaampi paraneminen
- maksan suurentuminen (hepatiitti) tai sappirakon turvotus, maksavaurio
- muistamattomuus, ärtyisyys, sekavuus, hermostuneisuus
- silmäongelmat, mukaan lukien näön sumentuminen tai heikentyminen, silmien turvotus tai näärännäpyt
- sydämen vajaatoiminnan puhkeaminen tai paheneminen, hidas sydämen syke
- pyörtyminen
- kouristukset, hermo-ongelmat

- reikä suolessa tai suolen tukkeuma, vatsakipu tai krampit
- haiman turpoaminen (haimatulehdus)
- sieni-infektiot, kuten hiivainfektio tai kynsien sieni-infektio
- keuhko-ongelmat (kuten turvotus)
- nesteen purkautuminen keuhkopussiin
- hengitysteiden ahtaus keuhkoissa, joka aiheuttaa hengitysvaikeuksia
- keuhkopussin tulehtumisen aiheuttama terävä rintakipu, joka tuntuu pahemmalta hengittäessä (keuhkopussintulehdus)
- tuberkuloosi
- munuaisinfektiot
- verihiutaleiden vähyys, valkosolujen ylimäärä
- emättimen infektiot
- veriarvojen tulokset, jotka osoittavat vasta-aineita omaa elimistöä vastaan
- muutokset veren kolesterolin ja rasva-arvoissa
- painonnousu (suurimmalla osalla potilaista painonnousu oli vähäistä).

Harvinaisia (saattaa esiintyä enintään 1 potilaalla tuhannesta)

- tietyn tyyppinen verisyöpä (lymfooma)
- veri ei kuljeta riittävästi happea elimistölle, verenkierto-ongelmat, kuten verisuonien kaventuminen
- aivokalvotulehdus (meningiitti)
- infektiot, jotka johtuvat heikentyneestä immuunijärjestelmästä
- B-hepatiitti-infektio, kun sinulla on aiemmin ollut B-hepatiitti
- maksatulehdus, joka johtuu ongelmasta immuunijärjestelmässä (autoimmuunihepatiitti)
- maksaongelma, joka aiheuttaa ihon tai silmien keltaisuutta (keltatauti)
- epänormaali kudosten turvotus tai kasvu
- vakava allerginen reaktio, joka voi aiheuttaa tajuttomuutta ja voi olla hengenvaarallinen (anafylaktinen sokki)
- pienten verisuonien turpoaminen (verisuonitulehdus)
- immuunihäiriöt, jotka voivat vaikuttaa keuhkoihin, ihoon tai imusolmukkeisiin (kuten sarkoidoosi)
- tulehdusvasteesta johtuvat immuunijärjestelmän solujen paikalliset kertymät (granulomatoottiset leesiot)
- kiinnostuksen tai tunteiden puute
- vakavat iho-ongelmat, kuten toksinen epidermaalinen nekrolyysi, Stevens-Johnsonin oireyhtymä ja akuutti yleistynyt eksantematoottinen pustuloosi
- muut iho-ongelmat, kuten erythema multiforme, jäkälää muistuttavat reaktiot (kutiseva, punertavanvioletti ihottuma ja/tai säiemäisiä valkoisenharmaita viivoja limakalvoilla), rakkulat ja ihon kuoriutuminen tai paiseet (paisetauti)
- vakavat hermoston sairaudet, kuten selkäytimen poikittaistulehdus, MS-taudin kaltainen sairaus, optinen neuritti ja Guillain-Barrén oireyhtymä
- silmätulehdus, joka voi aiheuttaa näkökyvyn muutoksia, mukaan lukien sokeutta
- nesteen purkautuminen sydänpussiin
- vakavat keuhko-ongelmat (kuten interstitiaalinen keuhkosairaus)
- melanooma (ihosyöpätyyppi)
- kohdunkaulan syöpä
- alhaiset veriarvot, mukaan lukien voimakkaasti alentunut valkosolujen määrä.
- pienet punaiset tai violetit pisteet ihon alla (ihonalaisen verenvuodon aiheuttamat)
- immuunijärjestelmään kuuluvan komplementtitekijä-nimisen veren proteiinin poikkeavat arvot.

Tuntemattomia (koska saatavissa oleva tieto ei riitä esiintyvyyden arviointiin)

- syöpä lapsilla ja aikuisilla
- harvinainen verisyöpä, joka esiintyy useimmiten teini-ikäisillä pojilla tai nuorilla miehillä (hepatospleeninen T-solulymfooma)
- maksan vajaatoiminta

- merkelinsolusyöppä (ihosyöpätyyppi)
- Kaposin sarkooma, harvinainen syöpä, joka liittyy ihmisen herpesvirus 8 -infektioon. Kaposin sarkooma ilmenee yleisimmin sinipunaisina ihovaurioina.
- dermatomyosiitti-nimisen sairauden paheneminen (havaitaan lihasheikkoutena, johon liittyy ihottumaa)
- sydänkohtaus
- aivohalvaus
- ohimenevä näkökyvyn menetys infuusion aikana tai 2 tunnin kuluessa infuusiosta
- elävästä rokotteesta johtuva infektio heikentyneen immuunijärjestelmän takia
- lääketieteellisen toimenpiteen jälkeiset ongelmat (mukaan lukien infektiin liittyvät ja liittymättömät ongelmat).

Muut haittavaikutukset lapsilla ja nuorilla

Infliksimabia Crohnin tautiin saaneilla lapsilla ja nuorilla havaittiin haittavaikutuksissa eroja verrattuna infliksimabia Crohnin tautiin saaneisiin aikuisiin. Lapsilla havaittiin enemmän seuraavia haittavaikutuksia: alhainen punasolujen määrä (anemia), verta ulosteessa, alhainen valkosolujen kokonaismäärä (leukopenia), punastuminen, virusinfektiot, alhainen infektiota vastaan taistelevien valkosolujen määrä (neutropenia), luunmurtuma, bakteeri-infektio ja hengityselinten allerginen reaktio.

Haittavaikutuksista ilmoittaminen

Jos havaitset haittavaikutuksia, kerro niistä lääkärille, apteekkihenkilökunnalle tai sairaanhoitajalle. Tämä koskee myös sellaisia mahdollisia haittavaikutuksia, joita ei ole mainittu tässä pakkausselosteessa. Voit ilmoittaa haittavaikutuksista myös suoraan [liitteessä V](#) luetellun kansallisen ilmoitusjärjestelmän kautta. Ilmoittamalla haittavaikutuksista voit auttaa saamaan enemmän tietoa tämän lääkevalmisteen turvallisuudesta.

5. Flixabi-valmisteen säilyttäminen

Terveydenhoidon ammattilaiset huolehtivat Flixabi-valmisteen säilyttämisestä sairaalassa tai vastaanotolla. Seuraavassa ovat säilytysohjeet, mikäli tarvitset niitä:

- Ei lasten ulottuville eikä näkyville.
- Älä käytä tätä lääkettä etiketissä ja kotelossa mainitun viimeisen käyttöpäivämäärän (etiketissä EXP, kotelossa Käyt. viim.) jälkeen. Viimeinen käyttöpäivämäärä tarkoittaa kuukauden viimeistä päivää.
- Säilytä jääkaapissa (2 °C – 8 °C).
- Tätä lääkettä voidaan myös säilyttää alkuperäispakkauksessa jääkaapin ulkopuolella enintään 25 °C:ssa yhden enintään 6 kuukauden pituisen jakson ajan, edellyttäen, ettei alkuperäinen viimeinen käyttöpäivämäärä ylitä. Tällöin lääkettä ei saa säilyttää uudelleen jääkaapissa. Kirjoita uusi viimeinen käyttöpäivämäärä (päivä, kuukausi ja vuosi) koteloon. Hävitä tämä lääke, jos sitä ei ole käytetty uuteen viimeiseen käyttöpäivämäärään tai koteloon painettuun viimeiseen käyttöpäivämäärään mennessä (noudata aikaisempaa näistä päivämääristä).
- On suositeltavaa, että käyttövalmis Flixabi-infusioliuos käytetään mahdollisimman pian (3 tunnin kuluessa). Jos liuos valmistetaan kuitenkin aseptisissä olosuhteissa, sitä voidaan säilyttää enintään 34 päivää jääkaapissa 2 °C – 8 °C:ssa ja lisäksi 24 tuntia 25 °C:ssa jääkaapista ottamisen jälkeen .
- Älä käytä tätä lääkettä, jos se on värjäytynyt tai sisältää vieraita hiukkasia.

6. Pakkauksen sisältö ja muuta tietoa

Mitä Flixabi sisältää

- Vaikuttava aine on infliksimabi. Yksi injektiopullo sisältää 100 mg infliksimabia. Liuottamisen jälkeen yksi millilitra sisältää 10 mg infliksimabia.
- Muut aineet ovat sakkaroosi, polysorbaatti 80 (E 433), mononatriumfosfaattimonohydraatti ja dinatriumfosfaattiheptahydraatti.

Lääkevalmisteen kuvaus ja pakkauskoko (-koot)

Flixabi kuiva-aine välikonsentraatiksi infuusionestettä varten, liuos on pakattu lasiseen injektiopulloon.

Kuiva-aine on valkoinen jauhe.

Flixabi on saatavana 1, 2, 3, 4 tai 5 injektiopulloa sisältävinä pakkauksina. Kaikkia pakkauskokoja ei välttämättä ole myynnissä.

Myyntiluvan haltija

Samsung Bioepis NL B.V.

Olof Palmestraat 10

2616 LR Delft

Alankomaat

Valmistaja

Biogen Netherlands B.V.

Prins Mauritslaan 13,

1171 LP, Badhoevedorp

Alankomaat

Samsung Bioepis NL B.V.

Olof Palmestraat 10

2616 LR Delft

Alankomaat

Lisätietoja tästä lääkevalmisteesta antaa myyntiluvan haltijan paikallinen edustaja:

België/Belgique/Belgien

Biogen Belgium NV/S.A

Tél/Tel: + 32 2 2191218

Lietuva

Biogen Lithuania UAB

Tel: +370 5 259 617

България

Ewopharma AG Representative Office

Тел.: + 359 2 962 1200

Luxembourg/Luxemburg

Biogen Belgium NV/SA

Tél/Tel: +32 2 2191218

Česká republika

Biogen (Czech Republic) s.r.o.

Tel: + 420 255 706 200

Magyarország

Biogen Hungary Kft.

Tel.: + 36 1 899 9880

Danmark

Biogen (Denmark) A/S

Tlf.: + 45 77 41 57 57

Malta

Pharma.MT Ltd

Tel: + 356 2133 7008

Deutschland

Biogen GmbH

Tel: + 49 (0) 89 99 6170

Nederland

Biogen Netherlands B.V.

Tel: + 31 20 542 2000

Eesti

Biogen Estonia OÜ

Tel: + 372 618 9551

Norge

Biogen Norway AS

Tlf: + 47 23 40 01 00

Ελλάδα

Genesis Pharma S.A.

Τηλ: + 30 210 877 1500

Österreich

Biogen Austria GmbH

Tel: + 43 1 484 46 13

España

Biogen Spain, S.L.

Tel: + 34 91 310 7110

Polska

Biogen Poland Sp. z o.o.

Tel.: + 48 22 351 51 00

France

Biogen France SAS

Tél: + 33 (0)1 776 968 14

Hrvatska

Ewopharma d.o.o

Tel: + 385 (0)1 6646 563

Ireland

Biogen Idec (Ireland) Ltd.

Tel: +353 (0)1 463 7799

Ísland

Icepharma hf.

Sími: + 354 540 8000

Italia

Biogen Italia s.r.l.

Tel: + 39 02 584 99 010

Κύπρος

Genesis Pharma (Cyprus) Ltd

Τηλ: + 357 22 76 57 15

Latvija

Biogen Latvia SIA

Tel: + 371 68 688 158

PortugalBiogen Portugal Sociedade Farmacêutica,
Unipessoal, Lda

Tel: + 351 21 318 8450

România

Ewopharma Romania SRL

Tel: + 40212601344

Slovenija

Biogen Pharma d.o.o.

Tel: + 386 1 511 02 90

Slovenská republika

Biogen Slovakia s.r.o.

Tel: + 421 2 323 340 08

Suomi/Finland

Biogen Finland Oy

Puh/Tel: + 358 207 401 200

Sverige

Biogen Sweden AB

Tel: +46 8 594 113 60

Tämä pakkausseloste on tarkistettu viimeksi**Muut tiedonlähteet**

Lisätietoa tästä lääkevalmisteesta on saatavilla Euroopan lääkeviraston verkkosivulla

<https://www.ema.europa.eu>.

Seuraavat tiedot on tarkoitettu vain terveydenhuollon ammattilaisille:

Flixabi-hoitoa saaville potilaille pitää antaa potilaskortti.

Biologisten lääkevalmisteiden jäljitettävyyden parantamiseksi on annetun valmisteen nimi ja eränumero dokumentoitava selkeästi.

Käyttö- ja käsittelyohjeet – säilytysolosuhteet

Säilytä 2 °C – 8 °C:ssa.

Flixabi-valmistetta voidaan säilyttää enintään 25 °C:ssa yhden enintään 6 kuukauden pituisen jakson ajan edellyttäen, ettei alkuperäinen viimeinen käyttöpäivämäärä ylitä. Uusi viimeinen käyttöpäivämäärä on kirjoitettava koteloon. Jääkaapista poistettua Flixabi-valmistetta ei saa säilyttää uudelleen jääkaapissa.

Käyttö- ja käsittelyohjeet – käyttökuntoon saattaminen, laimentaminen ja antaminen

Biologisten lääkkeiden jäljitettävyyden parantamiseksi annetun lääkevalmisteen kauppanimi ja eränumero on kirjattava selvästi.

1. Laske tarvittava annos ja tarvittavien Flixabi-injektiopullojen määrä. Yksi Flixabi-injektiopullo sisältää 100 mg infliksimabia. Laske vaadittavan käyttökuntoon saatetun Flixabi-liuoksen kokonaismäärä.
2. Jokaisen Flixabi-injektiopullon sisältö saatetaan käyttökuntoon aseptisissä olosuhteissa liuottamalla 10 ml:aan injektionesteisiin käytettävää vettä käyttäen ruiskua, jossa on 21 G:n (0,8 mm) tai pienempi neula. Repäise injektiopullon alumiininen suojuksen pois ja pyyhi korkki 70 %:lla alkoholilla kostutetulla pyyhkeellä. Työnnä ruiskun neula injektiopullon kumitulpan keskiosan läpi ja ohjaa injektionesteisiin käytettävä vesi injektiopullon sisäpintaan. Heiluta liuosta kevyesti pyörittämällä injektiopulloa, jotta kylmäkuivattu kuiva-aine liukenee. Vältä pitkäaikainen tai voimakas sekoittaminen. ÄLÄ RAVISTA. Käyttökuntoon saattamisen yhteydessä liukseen muodostuu usein vaahtoa. Anna käyttökuntoon saatetun liuoksen seistä 5 minuuttia. Tarkista, että liuos on väritöntä tai vaalean kellertävää ja opaalinhoitoista. Koska infliksimabi on proteiini, liukseen saattaa muodostua joitakin pieniä läpinäkyviä hiukkasia. Mikäli samentumia, värin muuttumista tai muita vieraita hiukkasia havaitaan, liuosta ei saa käyttää.
3. Liuota koko määrä käyttökuntoon saatettua Flixabi-liuosta 250 ml:aan 9 mg/ml (0,9 %) natriumkloridi-infuusionestettä. Älä laimenna käyttöön valmistettua Flixabi-liuosta millään muulla laimennusnesteellä. Laimennoksen voit tehdä siten, että otat käyttökuntoon saatetun Flixabi-liuoksen verran 9 mg/ml (0,9 %) natriumkloridi-infuusionestettä pois 9 mg/ml (0,9 %) natriumkloridi-infuusionestettä sisältävästä 250 ml:n lasipullosta tai infuusiopussista. Lisää käyttökuntoon saatetun Flixabi-liuoksen koko määrä hitaasti 250 ml:n infuusiopulloon tai -pussiin. Sekoita kevyesti. Jos tilavuus on yli 250 ml, käytä joko isompaa infuusiopussia (esim. 500 ml tai 1 000 ml) tai useampaa 250 ml:n infuusiopussia. Tällä varmistetaan, ettei infuusioliuoksen pitoisuus ylitä 4 mg/ml. Jos infuusioliuos on säilytetty jääkaapissa käyttökuntoon saattamisen ja laimentamisen jälkeen, sen on annettava lämmitä huoneenlämmössä 25 °C:seen 3 tunnin ajan ennen vaihetta 4 (infuusio). Säilytys yli 24 tuntia 2 °C – 8 °C:ssa koskee ainoastaan Flixabi-valmisteen käyttöön valmistamista infuusionestepussissa.
4. Anna infuusioliuos vähintään sen kestoisena, kuin suositellaan. Käytä ainoastaan infuusiolaitteistoa, jossa on letkuun liitetty steriili, pyrogeeniton, vähän proteiineja sitova suodatin (huokoskoko 1,2 mikrometriä tai pienempi). Koska valmisteessa ei ole säilytysainetta,

on suositeltavaa, että infuusioliuoksen antaminen aloitetaan mahdollisimman pian ja enintään 3 tunnin kuluttua käyttökuntoon saattamisesta ja laimentamisesta. Jos valmistetta ei käytetä välittömästi, säilytysaika ja -olosuhteet ennen käyttöä ovat käyttäjän vastuulla eivätkä tavallisesti saisi ylittää 24 tuntia 2 °C – 8 °C:ssa, ellei käyttökuntoon saattamista/laimennusta ole tehty valvotuissa ja validoiduissa aseptisissä olosuhteissa. Älä säilytä jäljelle jäävää infuusioliuosta uudelleenkäyttöä varten.

5. Fysikaalisia, biokemiallisia yhteensopivuustutkimuksia, joissa arvioidaan Flixabi-valmisteen antamista samanaikaisesti muiden aineiden kanssa, ei ole tehty. Älä infusoi Flixabi-valmistetta saman suonensisäisen linjan kautta muiden aineiden kanssa.
6. Tarkasta Flixabi silmämääräisesti vieraiden hiukkasten ja värimuutosten havaitsemiseksi ennen lääkkeen antamista. Älä käytä liuosta, jos huomaat selviä samentumia, värin muuttumista tai vieraita hiukkasia.
7. Käyttämätön lääkevalmiste tai jäte on hävitettävä paikallisten vaatimusten mukaisesti.