

VIÐAUKI I
SAMANTEKT Á EIGINLEIKUM LYFS

1. HEITI LYFS

Zessly 100 mg stofn fyrir innrennslisþykkni, lausn

2. INNIHALDSLÝSING

Hvert hettuglas inniheldur 100 mg af infliximabi. Infliximab er einstofna IgG1 manna-músablendings mótefni sem er myndað í eggfrumum kínverskra hamstra (CHO) með samrunaerfðatækni. Eftir blöndun inniheldur hver ml 10 mg af infliximabi.

Hjálparefni með þekkta verkun

Hvert hettuglas inniheldur 0,5 mg af pólýsorbati 80 (E 433). Sjá frekari upplýsingar í kafla 4.4.

Sjá lista yfir öll hjálparefni í kafla 6.1.

3. LYFJAFORM

Stofn fyrir innrennslisþykkni, lausn (þykknisstofn)

Stofninn er frostþurrkaður hvítur köggull.

4. KLÍNÍSKAR UPPLÝSINGAR

4.1 Ábendingar

Iktsýki

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

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

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

Crohns sjúkdómur hjá fullorðnum

Ábendingar fyrir Zessly eru:

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

Crohns sjúkdómur hjá börnum

Ábendingar fyrir Zessly eru meðferð við svæsin virkum Crohns sjúkdómi hjá börnum og unglingum 6 til 17 ára sem hafa ekki svarað hefðbundinni meðferð, þar með talið með barksterum, ónæmismótandi lyfjameðferð og næringarmeðferð; eða hjá sjúklingum sem ekki þola eða eru með

frábendingar fyrir þannig meðferðum. Infliximab hefur eingöngu verið rannsakað í samsettri meðferð með hefðbundinni ónæmisbælandi meðferð.

Sáraristilbólga

Zessly er ætlað til meðferðar við miðlungs virkri eða mjög virkri sáraristilbólgu (ulcerative colitis) hjá fullorðnum sjúklingum sem hafa ekki fengið nægilega góða svörun við hefðbundinni meðferð, að meðtöldum barksterum og 6-merkaptópúríni (6-MP) eða azatíopríni (AZA), og hjá sjúklingum sem ekki þola þá meðferð eða ef slík meðferð er ekki viðeigandi af læknisfræðilegum ástæðum.

Sáraristilbólga hjá börnum

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

Hryggikt

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

Sóraliðagigt

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

Zessly á að gefa:

- í samsettri meðferð með metotrexati
- eða eitt og sér hjá sjúklingum sem þola ekki metotrexat eða hjá sjúklingum sem mega ekki fá metotrexat.

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

Sóri

Zessly er ætlað til meðferðar við miðlungs miklum eða svæsnum skellusóra hjá fullorðnum sjúklingum sem svara ekki, mega ekki fá eða þola ekki aðra altæka meðferð, þar með talið ciklósporín, metotrexat og PUVA (sjá kafla 5.1).

4.2 Skammtar og lyfjagjöf

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

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

Skammtar

Fullorðnir (≥ 18 ára)

Iktsýki

3 mg/kg gefin sem innrennsli í bláæð fylgt eftir með 3 mg/kg viðbótar innrennisskammti, 2 og 6 vikum eftir fyrsta innrennslið, síðaná 8 vikna fresti þar á eftir.

Gefa verður Zessly með metotrexati.

Fyrirliggjandi upplýsingar benda til að klínísk svörun náist yfirleitt innan 12 vikna meðferðar. Ef svörun sjúklings er ófullnægjandi eða gengur til baka að þeim tíma liðnum, má hugsanlega auka skammtinn um u.þ.b. 1,5 mg/kg í þrepum að hámarki 7,5 mg/kg á 8 vikna fresti. Annar hugsanlegur kostur er að gefa 3 mg/kg á allt að fjögurra vikna fresti. Náist fullnægjandi svörun á sjúklingurinn að halda áfram á sömu skömmtum eða skammtatíðni. Endurskoða ætti vandlega hvort meðferð skuli haldið áfram hjá sjúklingum sem ekki sýna ávinning af meðferð fyrstu 12 vikur meðferðar eða eftir að skömmtum hefur verið breytt.

Miðlungs virkur eða mjög virkur Crohns sjúkdómur

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

Hjá sjúklingum sem svara meðferðinni eru eftirfarandi valkostir um áframhaldandi meðferð:

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

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

Fistilmyndandi, virkur Crohns sjúkdómur

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

Hjá sjúklingum sem svara meðferðinni eru eftirfarandi valkostir um áframhaldandi meðferð:

- Viðhaldsmeðferð: Viðbótar innrennsli með 5 mg/kg á 8 vikna fresti eða
- Endurtekin gjöf: Innrennsli með 5 mg/kg ef teikn og einkenni sjúkdómsins taka sig upp aftur og síðan 5 mg/kg á 8 vikna fresti (sjá „endurtekin gjöf“ að neðan og kafla 4.4).

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

Varðandi Crohns sjúkdóm, er takmörkuð reynsla af endurtekinni gjöf ef teikn og einkenni sjúkdómsins taka sig upp aftur og samanburðargögn vantar um ávinning/áhættu í tengslum við þessa valkosti um áframhaldandi meðferð.

Sáraristilbólga

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

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

Hryggikt

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

Sóraliðagigt

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

Sóri

5 mg/kg gefin sem innrennsli í bláæð og fylgt eftir með viðbótar 5 mg/kg innrennslisskammti 2 og 6 vikum eftir fyrsta innrennsli, síðan á 8 vikna fresti. Ef sjúklingur sýnir enga svörun eftir 14 vikur (þ.e. eftir 4 skammta), skal ekki gefa frekari meðferð með infliximabi.

Endurtekin gjöf við Crohns sjúkdómi og iktsýki

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

Endurtekin gjöf við sáraristilbólgu

Öryggi og verkun endurtekinna meðferða annarra en á 8 vikna fresti hefur ekki verið staðfest (sjá kafla 4.4 og 4.8).

Endurtekin gjöf við hryggikt

Öryggi og verkun endurtekinna meðferða annarra en á 6 Til 8 vikna fresti hefur ekki verið staðfest (sjá kafla 4.4 og 4.8).

Endurtekin gjöf við sóraliðagigt

Öryggi og verkun endurtekinna meðferða annarra en á 8 vikna fresti hefur ekki verið staðfest (sjá kafla 4.4 og 4.8).

Endurtekin gjöf við sóra

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

Takmörkuð reynsla á endurmeðferð, eftir að sjúkdómurinn blossar upp aftur og meðferð er hafin á ný með innleiðsluskammtum, bendir til hærri tíðni innrennslistengdra viðbragða, m.a. alvarlegra, samanborið við viðhaldsmeðferð á 8 vikna fresti (sjá kafla 4.8).

Endurtekin gjöf (allar ábendingar)

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

Sérstakir sjúklingahópar

Aldraðir

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

Skert nýrna- og/eða lifrarstarfsemi

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

Börn

Crohns sjúkdómur (6 til 17 ára)

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

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

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

Sárarastilbólga (6 til 17 ára)

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

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

Sóri

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

Liðagigt hjá börnum (juvenile idiopathic arthritis), sóraliðagigt og hryggikt

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

Barnaiktsýki (juvenile rheumatoid arthritis)

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

Lyfjagjöf

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

Styttur innrennslislistími fyrir ábendingar hjá fullorðnum

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

Sjá leiðbeiningar í kafla 6.6 um blöndun og gjöf lyfsins.

4.3 Frábendingar

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

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

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

4.4 Sérstök varnaðarorð og varúðarreglur við notkun

Rekjanleiki

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

Innrennslistengd viðbrögð og ofnæmi

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

Bráð innrennslistengd viðbrögð þar með talið bráðafnæmi geta komið fram meðan á innrennslistendur (innan sekúndna) eða innan nokkurra klukkustunda. Ef bráð innrennslistengd viðbrögð koma fram verður að stöðva innrennslistið strax. Neyðarútbúnaður eins og adrenalín, andhistamín, barksterar og barkarennar verða að vera til staðar. Veita má sjúklingum lyfjaforgjöf með t.d. andhistamíni, hýdrókortisóni og/eða parasetamóli til að koma í veg fyrir vægar og skammvinnar aukaverkanir.

Mótefni gegn infliximabi geta myndast og hafa verið tengd við aukna tíðni innrennslistengdra viðbragða. Lítill hluti innrennslistengdu viðbragðanna voru alvarleg ofnæmisviðbrögð. Einnig hafa sést tengsl á milli myndunar mótefna gegn infliximabi og styttingar tímans sem svörun varði. Tengsl eru á milli samtímis gjafar ónæmismótandi lyfja og minni myndunar mótefna gegn infliximabi og lækkunar á tíðni innrennslistengdra viðbragða.

Áhrif sem samtímis ónæmismótandi meðferð hafði var meiri hjá sjúklingum sem voru í tímabundinni meðferð en hjá sjúklingum í viðhaldsmeðferð. Sjúklingar sem hætta á ónæmisbælandi lyfjameðferð fyrir eða meðan á meðferð með infliximabi stendur eru í meiri hættu að mynda þessi mótefni. Ekki er alltaf hægt að finna þessi mótefni í sermi. Ef til alvarlegra viðbragða kemur, ætti að grípa til meðferðar eftir einkennum og stöðva frekari gjöf Zessly (sjá kafla 4.8).

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

Sýkingar

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

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

TNF α veldur bólgu og temprar ónæmissvörun frumnanna. Rannsóknargögn hafa sýnt að TNF α er nauðsynlegt til að halda innanfrumusýkingum í skefjum.

Klínísk reynsla sýnir að varnir einstakra sjúklinga gegn sýkingum sem meðhöndlaðir eru með infliximabi skerðast.

Tekið skal fram að bæling á TNF α getur dulið einkenni sýkingar eins og hita. Það hefur úrslitaþýðingu að bera snemma kennsl á klínísk einkenni um ódæmigerðar (atypical) alvarlegar sýkingar og á klínísk einkenni um dæmigerðar mjög sjaldgæfar og óvenjulegar sýkingar svo að sem minnstar tafir verði á greiningu og meðferð.

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

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

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

Berklar

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

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

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

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

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

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

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

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

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

Ífarandi sveppasýkingar

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

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

Fistilmyndandi Crohns sjúkdómur

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

Endurvirkjun lifrabólgu B (HBV)

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

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

Lifrar- og gallsjúkdómar

Tilvik gulu og lifrabólgu án sýkingar, sum með einkennum sjálfsnæmis lifrabólgu hafa komið fram eftir að infliximab var markaðssett. Einangruð tilvik lifrabilunar sem leiddu til lifrarigræðslu eða dauða hafa komið fram. Sjúklinga með einkennum eða merki um truflanir á lifrarstarfsemi skal meta með tilliti til lifrarskaða. Ef gula og/eða ALAT hækkun ≥ 5 sinnum efri eðlileg mörk kemur fram, skal hætta notkun Zessly og gera ítarlega rannsókn á frávikinum.

Samhliða gjöf TNF-alfa-tálma og anakinra

Alvarlegar sýkingar og dauðfyrirgjafar sáust í klínískum rannsóknum við samtímis notkun anakinra og annars TNF- α -tálma, etanercepts, án aukningar á klínískum ávinningi samanborið við etanercept eitt sér. Vegna eðlis aukaverkana sem sáust við samsetningu etanercepts og anakinra meðferða, geta svipuð eitursáhrif einnig komið fram við samsetningu anakinra og annarra TNF- α -tálma. Því er ekki mælt með samsetningu Zessly og anakinra.

Samhliða gjöf TNF-alfa-tálma og abatacepts

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

Notkun samhliða öðrum lífefnalyfjum

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

Skipt á milli líffræðilegra sjúkdómstemplandi gigtarlyfja

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

Bólusetningar

Áður en meðferð með infliximabi er hafin er ráðlagt að sjúklingar séu bólusettir í samræmi við núgildandi leiðbeiningar um bólusetningar, þegar það er hægt. Sjúklingar á meðferð með infliximabi mega fá bólusetningar samhliða, nema þegar um lifandi bóluefni er að ræða (sjá kafla 4.5 og kafla 4.6).

Í undirhópi 90 fullorðinna sjúklinga með iktsýki úr rannsókn 2 var svipað hlutfall sjúklinga í hverjum meðferðarhóp (metotrexat ásamt: lyfleysu [n=17], 3 mg/kg [n=27] eða 6 mg/kg infliximab [n=46]) sem fékk samtals tvöfalda virka aukningu í titrum eftir fjölgilt pneumokokkabóluefni, sem gefur til kynna að infliximab hafi ekki áhrif á T-frumu-óháð vassabundið ónæmissvar. Hinsvegar benda rannsóknir í birtum vísindagreinum til þess að við ýmsar ábendingar (t.d. iktsýki, sóra, Crohns sjúkdóm) geti bólusetningar með bóluefni sem ekki er lifandi meðan á and-TNF meðferð stendur framkallað lægra ónæmissvar en hjá sjúklingum sem ekki fá and-TNF meðferð.

Lifandi bóluefni/sýkingavaldaðar ætlaðir til meðferðar (therapeutic infectious agents)

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

Ungbörn útsett í móðurkviði

Greint hefur verið frá banvænum tilvikum vegna dreifðrar Bacillus Calmette-Guérin (BCG) sýkingar í kjölfar BCG bólusetningar eftir fæðingu hjá ungbörnum sem útsett eru fyrir infliximabi í móðurkviði. Ráðlagt er að bíða í tólf mánuði eftir fæðingu uns lifandi bóluefni er gefið ungbörnum sem hafa verið útsett fyrir infliximabi í móðurkviði. Ef þéttni infliximabs er ógreinanleg í sermi hjá ungbarni eða gjöf infliximabs var takmörkuð við fyrsta þriðjung meðgöngu gæti gjöf lifandi bóluefnis komið til greina fyrir ef skýrt er að viðkomandi ungbarn hafi klínískan ávinning af því (sjá kafla 4.6).

Ungbörn útsett með brjóstamjólki

Bólusetning brjóstmylklinga með lifandi bóluefni meðan móðirin fær infliximab er ekki ráðlögð nema sermisþéttni infliximab hjá ungbarni sé ekki greinanleg (sjá kafla 4.6).

Sýkingavaldaðar sem ætlaðir eru til meðferðar

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

Sjálfsnæmisferli

Hlutfallslegur skortur á TNF_{α} sem verður vegna and- TNF_{α} meðferðarinnar, getur sett af stað sjálfsnæmisferli. Ef sjúklingur fær einkenni sem minna á heilkenni rauðra úlfa eftir meðferð með Zessly og er jákvæður fyrir mótiefnum gegn tvíþátta DNA, verður að stöðva frekari meðferð með Zessly (sjá kafla 4.8).

Taugasjúkdómar

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

Illkynja sjúkdómar og eitilfrumumein

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

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

Miðað við núverandi þekkingu er ekki hægt að útiloka hættu á myndun eitilæxla eða annarra illkynja sjúkdóma hjá sjúklingum sem eru meðhöndlaðir með TNF-tálma (sjá kafla 4.8). Gæta skal varúðar þegar gefa á sjúklingum sem hafa sögu um illkynja sjúkdóma TNF-tálma eða þegar íhuga á áframhaldandi meðferð hjá sjúklingum með illkynja sjúkdóma.

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

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

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

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

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

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

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

Hjartabilun

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

Áhrif á blóð

Greint hefur verið frá blóðfrumufæð, hvítfrumufæð, daufkyrningafæð og blóðflagnafæð hjá sjúklingum sem fengu TNF-tálma, þ.m.t. infliximab. Benda skal sjúklingum á að leita tafarlaust læknis við teikn og einkenni blóðfrumumeina (t.d. viðvarandi hiti, mar, blæðing, fölv). Ef mjög óeðlileg blóðgildi hafa verið staðfest þarf hugsanlega að hætta meðferð með Zessly.

Annað

Taka verður tillit til hins langa helmingunartíma infliximabs ef skurðaðgerð er fyrirhuguð. Fylgjast verður náið með sjúklingi sem þarf á skurðaðgerð að halda, með tilliti til fylgikvilla með og án sýkinga og gripa skal til viðeigandi aðgerða (sjá kafla 4.8).

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

Sérstakir sjúklingahópar

Aldraðir

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

Börn

Sýkingar

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

Bólusetningar

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

Illkynja sjúkdómar og eitilfrumumein

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

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

Natríuminnihald

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

Pólýsorbátinnihald

Zessly inniheldur 0,5 mg af pólýsorbati 80 (E 433) í hverju hettuglasi, sem jafngildir 0,05 mg/ml í blandaðri lausn. Pólýsorböt gætu valdið ofnæmisviðbrögðum.

4.5 Milliverkanir við önnur lyf og aðrar milliverkanir

Ekki hafa verið gerðar neinar rannsóknir á milliverkunum.

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

Barksterar virðast ekki hafa klínískt marktæk áhrif á lyfjahvörf infliximabs.

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

Mælt er gegn því að lifandi bóluefni séu gefin samtímis Zessly. Það er einnig mælt gegn því að gefa ungbörnum sem hafa verið útsett fyrir infliximabi í móðurkviði lifandi bóluefni í 12 mánuði eftir fæðingu. Ef þéttni infliximabs er ógreinanleg í sermi hjá ungbarni eða gjöf infliximabs var takmörkuð við fyrsta þriðjung meðgöngu gæti gjöf lifandi bóluefnis komið til greina fyrr ef skýrt er að viðkomandi ungbarn hafi klínískan ávinning af því (sjá kafla 4.4).

Bólusetning brjóstmylklinga með lifandi bóluefni meðan móðirin fær infliximab er ekki ráðlögð nema sermispéttni infliximabs hjá ungbarni sé ekki greinanleg (sjá kafla 4.4 og 4.6).

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

4.6 Frjósemi, meðganga og brjóstgjöf

Konur sem geta orðið þungaðar

Konur sem geta orðið þungaðar eiga að hafa í huga notkun öruggrar getnaðarvarnar til að koma í veg fyrir þungun og halda notkuninni áfram að minnsta kosti í 6 mánuði eftir að Zessly meðferð lýkur.

Meðganga

Allnokkrar upplýsingar sem var safnað með framsýnum hætti um þunganir þar sem infliximab hafði verið notað og leiddu til fæðingar lifandi barna með þekktri útkomu, að meðtöldum

u.þ.b. 1.100 þungunum með útsetningu fyrstu þrjá mánuðina, benda ekki til aukinnar tíðni vanskapana hjá nýburum.

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

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

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

Infliximab fer yfir fylgju og hefur greinst í sermi hjá ungbörnum í allt að 12 mánuði eftir fæðingu. Eftir útsetningu fyrir infliximabi í móðurkviði geta ungbörn verið í aukinni hættu á að fá sýkingu þ.m.t. alvarlega dreifða sýkingu sem getur orðið banvæn. Ekki er ráðlagt að gefa börnum sem hafa verið útsett fyrir infliximabi í móðurkviði lifandi bóluefni (t.d. BCG bóluefni) í 12 mánuðum eftir fæðingu (sjá kafla 4.4 og 4.5). Ef þéttni infliximabs er ógreinanleg í sermi hjá ungbarni eða gjöf infliximabs var takmörkuð við fyrsta þriðjung meðgöngu gæti gjöf lifandi bóluefnis komið til greina fyrr ef skýrt er að viðkomandi ungbarn hafi klínískan ávinning af því. Einnig hefur verið greint frá tilvikum kyrningaþurrðar (sjá kafla 4.8).

Brjóstagjöf

Takmarkaðar upplýsingar í birtum vísindagreinum benda til að infliximab hafi greinst í litlu magni í brjóstamjólki í styrk sem er allt að 5% af sermisþéttni hjá móður. Infliximab hefur einnig greinst í sermi ungbarns eftir útsetningu fyrir infliximabi með brjóstamjólki. Þó gert sé ráð fyrir að altæk útsetning hjá brjóstmylkingum sé lítil þar sem infliximab er að mestu niðurbrotið í meltingarvegi, er ekki ráðlagt að bólusetja brjóstmylkinga mæðra sem fá infliximab með lifandi bóluefni nema sermisþéttni infliximabs hjá ungbarni sé ekki greinanleg. Íhuga má notkun infliximabs meðan barn er á brjósti.

Frjósemi

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

4.7 Áhrif á hæfni til aksturs og notkunar véla

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

4.8 Aukaverkanir

Samantekt á öryggi

Algengasta aukaverkunin sem greint var frá í klínískum rannsóknum var sýking í efri hluta öndunarvegjar sem kom fram hjá 25,3% sjúklinga sem meðhöndlaðir voru með infliximabi samanborið við 16,5% hjá samanburðarhópi. Alvarlegustu aukaverkanirnar sem tengdust notkun TNF -tálma sem greint var frá með infliximabi voru m.a. endurvirkjun HBV, hjartabilun, alvarlegar sýkingar (m.a. sýklasótt, tækfærissýkingar og berklar), sermissótt (síðkomin ofnæmisviðbrögð), áhrif á blóð, rauðir

úlfar/heilkenni sem líkist rauðum úlfum, afmýlandi sjúkdómar, lifrar- og gallsjúkdómar, eitilæxli, T-frumu eitilæxli í lifur og milta, hvítblæði, bjálkakrabbamein, sortuæxli, illkynja sjúkdómar hjá börnum, sarklíki/viðbrögð sem líkjast sarklíki, ígerð í görnum eða ígerð við endaparm (Crohns sjúkdómur) og alvarleg innrennslisviðbrögð (sjá kafla 4.4).

Tafla yfir aukaverkanir

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

Tafla 1
Aukaverkanir í klínískum rannsóknum og við reynslu eftir markaðssetningu

<i>Sýkingar af völdum sýkla og sníkjudýra</i>	
Mjög algengar:	Veirusýkingar (t.d. inflúensa, herpesveirusýkingar)
Algengar:	Bakteríusýkingar (t.d. sýklasótt, húðbeðsbólga, ígerð)
Sjaldgæfar:	Berklar, sveppasýkingar (t.d. hvítsveppasýking, sveppasýking í nöglum)
Mjög sjaldgæfar:	Heilahimnubólga, tækifærissýkingar (t.d. ífarandi sveppasýkingar [lungnabólga af völdum <i>Pneumocystis jiroveci</i> , váfumygla, ýrumygla, þekjumygla, sætumygla, sprotamygla], bakteríusýkingar [ódæmigerðar mykobakteríusýkingar, súrheysveiki (listeriosis), salmónellusýking] og veirusýkingar [stórfrumuveirusýkingar]), sníklasýkingar, endurvirkjun lifrabólgu B
Ekki þekkt:	Gegnumbrotssýking af völdum bóluefna (eftir útsetningu fyrir infliximabi í móðurkviði)*.
<i>Æxli, góðkynja, illkynja og ótilgreind (einnig blöðrur og separ)</i>	
Mjög sjaldgæfar:	Eitilæxli, eitilæxli sem ekki er af Hodgkins gerð, Hodgkins sjúkdómur, hvítblæði, sortuæxli, leghálskrabbamein.
Tíðni ekki þekkt:	T-frumu eitilæxli í lifur og milta (hepatosplenic T-cell lymphoma) (einkum hjá unglingum og yngri fullorðnum körlum með Crohns sjúkdóm eða sáraristilbólgu), bjálkakrabbamein (Merkel cell carcinoma), Kaposi-sarkmei
<i>Blóð og eitlar</i>	
Algengar:	Daufkyrningafæð, hvítfrumnafæð, blóðleysi, eitlastækkar.
Sjaldgæfar:	Blóðflagnafæð, eitilfrumnafæð, eitilfrumnafjölgun í blóði
Mjög sjaldgæfar:	Kyrningapurð (þ.m.t. ungbörn sem eru útsett fyrir infliximabi í móðurkviði), blóðflagnafæðarpurpuri með segamyndun, blóðfrumnafæð, blóðlýsublóðleysi, blóðflagnafæðarpurpuri af óþekktum orsökum
<i>Ónæmiskerfi</i>	
Algengar:	Ofnæmiseinkenni í öndunarferum
Sjaldgæfar:	Bráðafnæmisviðbrögð, heilkenni sem líkist rauðum úlfum, sermissótt eða sermissóttarlík viðbrögð
Mjög sjaldgæfar:	Bráðafnæmislost, æðabólga, viðbrögð sem líkjast sarklíki
<i>Efnaskipti og næring</i>	
Sjaldgæfar:	Blóðfituröskun

<i>Geðræn vandamál</i>	Algengar: Þunglyndi, svefnleysi Sjaldgæfar: Minnisleysi, æsingur, ringlun, svefnhöfgi, taugaveiklun Mjög sjaldgæfar: Sinnuleysi (apathy)
<i>Taugakerfi</i>	Mjög algengar: Höfuðverkur Algengar: Svimi, sundl, minnkað snertiskyn, náladofi Sjaldgæfar: Flog, taugakvilli Mjög sjaldgæfar: Þverrofsmænubólga (transverse myelitis), afmýlandi sjúkdómar í miðtaugakerfi (sjúkdómur sem líkist MS-sjúkdómi og sjóntaugarbólga), útlægir afmýlandi sjúkdómar (t.d. Guillain-Barré heilkenni, langvinnur afmýlandi fjöltauga bólgusjúkdómur og fjölhreiðra hreyfitaugakvilli) Tíðni ekki þekkt: Heilablóðfall með nánin tímaháð tengsl við innrennsli
<i>Augu</i>	Algengar: Tárubólga Sjaldgæfar: Glærubólga, bjúgur umhverfis augu, vogrís Mjög sjaldgæfar: Innri augnknattarbólga Tíðni ekki þekkt: Tímabundið sjóntap sem kemur fram meðan á innrennslisgjöf stendur eða innan 2 klukkustunda eftir innrennslisgjöf
<i>Hjarta</i>	Algengar: Hraðtaktur, hjartsláttarónot Sjaldgæfar: Hjartabilun (nýtilkomin eða versnandi), hjartsláttaróregla, yfirlið, hægtaktur Mjög sjaldgæfar: Blámi, vökvæðun í gollurshúsi Tíðni ekki þekkt: Blóðþurrð í hjarta/hjartadrep
<i>Æðar</i>	Algengar: Lágþrýstingur, háþrýstingur, flekkblæðingar, hitakóf, andlitsroði Sjaldgæfar: Blóðþurrð í útlimum, segabláæðabólga, margúll Mjög sjaldgæfar: Blóðrásarbilun (circulatory failure), depilblæðingar, æðakrampi
<i>Öndunarfæri, brjósthol og miðmæti</i>	Mjög algengar: Sýking í efri hluta öndunarvegna, skútabólga Algengar: Sýking í neðri hluta öndunarvegna (t.d. berkjubólga, lungnabólga), mæði, blóðnasir Sjaldgæfar: Lungnabjúgur, berkjukrampi, brjósthimnubólga, vökvæðun í fleiðru Mjög sjaldgæfar: Millivefslungnabólga, (þ.m.t. mjög ágengur sjúkdómur, bandvefsmýndun í lungum og lungnabólga)
<i>Meltingarfæri</i>	Mjög algengar: Kviðverkir, ógleði Algengar: Maga- og þarmablæðingar, niðurgangur, meltingartruflanir, bakflæði, hægðatregða Sjaldgæfar: Gat í þörmum, þarmaþrengingar, sarpbólga, brisbólga varabólga (cheilitis)
<i>Lifur og gall</i>	Algengar: Óeðlileg lifrarstarfsemi, hækkun lifrartransamínasa Sjaldgæfar: Lifrabólga, lifrarfrumuskemmdir, gallblöðrubólga Mjög sjaldgæfar: Sjálfsnæmislifrabólga, gula Tíðni ekki þekkt: Lifrabilun

<i>Húð og undirhúð</i>	
Algengar:	Nýtilkomin eða versnandi tilvik sóra m.a. sóri með graftarbólum (aðallega í lófum og á iljum), ofsakláði, útbrot, kláði, ofsviti, þurr húð, húðbólga vegna sveppasýkingar, exem, hárlós
Sjaldgæfar:	Húðblöðrur, flasa, rósroði, totuæxli í húð (skin papilloma), ofvöxtur í hornlagi húðþekju, mislitun á húð/dökkun húðar
Mjög sjaldgæfar:	Húðþekjudrepslos, Stevens-Johnson heilkenni, regnbogaroðasótt (erythema multiforme), kýlasótt, línuleg IgA blöðruhúðbólga, bráð útbreidd graftarútpot (acute generalised exanthematous pustulosis (AGEP)), húðskæningsviðbrögð.
Tíðni ekki þekkt:	Versnandi einkenni húð- og vöðvabólgu (dermatomyositis)
<i>Stoðkerfi og bandvefur</i>	
Algengar:	Liðverkir, vöðvaverkir, bakverkir
<i>Nýru og þvaggfæri</i>	
Algengar:	Þvaggfærasýking
Sjaldgæfar:	Nýrna- og skjóðubólga
<i>Æxlunarfæri og brjóst</i>	
Sjaldgæfar:	Leggangabólga
<i>Almennar aukaverkanir og aukaverkanir á íkomustað</i>	
Mjög algengar:	Innrennslistengd viðbrögð, verkur
Algengar:	Brjóstverkur, þreyta, hiti, viðbrögð á stungustað, kuldahrollur, bjúgur
Sjaldgæfar:	Sár gróa seint
Mjög sjaldgæfar:	Hnúðaskemmd
<i>Rannsóknaniðurstöður</i>	
Sjaldgæfar:	Sjálfsmótefni til staðar, þyngdaraukning ¹
Mjög sjaldgæfar:	Afbrigðilegir komplementþættir
<i>Áverkar, eitranir og fylgikvillar aðgerðar</i>	
Tíðni ekki þekkt:	Fylgikvillar eftir aðgerð (þ.m.t. fylgikvillar með og án sýkinga)

* þ.m.t. nautagripaberkjar (dreifð BCG sýking), sjá kafla 4.4.

¹ Í klínískum rannsóknum á öllum ábendingum hjá fullorðnum var miðgildi þyngdaraukningar, eftir 12 mánuði af samanburðartímabilinu, 3,50 kg hjá einstaklingum sem fengu meðferð með infliximabi samanborið við 3,00 kg hjá þeim sem fengu lyfleysu. Miðgildi þyngdaraukningar fyrir ábendingar sem tengdust bólusjúkdómum í þörmum var 4,14 kg hjá einstaklingum sem fengu meðferð með infliximabi samanborið við 3,00 kg hjá þeim sem fengu lyfleysu og miðgildi þyngdaraukningar fyrir ábendingar sem tengdust gigt var 3,40 kg hjá einstaklingum sem fengu meðferð með infliximabi samanborið við 3,00 kg hjá þeim sem fengu lyfleysu.

Lýsing á völdum aukaverkunum

Innrennslistengd viðbrögð

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

Í klínískri rannsókn hjá sjúklingum með iktsýki, áttu 3 fyrstu innrennslisgjafirnar að vera gefnar á 2 klst. Styttu mátti síðari innrennsli í minnst 40 mínútur hjá sjúklingum sem fengu ekki alvarleg innrennslisviðbrögð. Í þessari rannsókn fengu 66% sjúklinganna (686 af 1.040) að minnsta kosti einu sinni innrennsli á skemmri tíma, sem stóð yfir í 90 mínútur eða skemur og 44% sjúklinganna (454 af 1.040) fengu að minnsta kosti einu sinni innrennsli á 60 mínútum eða skemmri tíma. Af þeim sjúklingum sem voru í inflíximab meðferðarhópnum og fengu að minnsta kosti einu sinni innrennsli á skemmri tíma, fengu 15% sjúklinganna viðbrögð sem tengdust innrennslinu og 0,4% sjúklinganna fengu alvarleg viðbrögð sem tengdust innrennslinu.

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

Eftir markaðssetningu lyfsins hafa komið fram tilfelli af bráðaofnæmislíkum viðbrögðum, þar með töldum barkakýlis-/kokbjúg og alvarlegum berkjukrampa og flogakasti sem tengist gjöf inflíximabs (sjá kafla 4.4). Greint hefur verið frá tímabundnum sjónmissi sem kom fram meðan á innrennsli stóð eða innan 2 klukkustunda eftir innrennsli inflíximabs. Greint hefur verið frá tilvikum (sumum banvænum) blóðþurrðar í hjarta/hjartadreps og hjartsláttaróreglu, sumum á svipuðum tíma og innrennsli inflíximabs; einnig hefur verið greint frá heilablóðfalli með náin tímaháð tengsl við innrennsli inflíximabs.

Innrennslitengd viðbrögð eftir endurtekna gjöf inflíximabs

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

Síðkomið ofnæmi

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

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

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

Mótefnamyndun

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

Í klínískum rannsóknum þar sem notaður var einn og margir skammtar af infliximabi á bilinu frá 1 til 20 mg/kg, varð vart við mótefni gegn infliximabi hjá 14% sjúkinga sem voru í einhvers konar ónæmisbælandi meðferð og hjá 24% sjúklinga sem voru ekki í ónæmisbælandi meðferð. Hjá sjúklingum með iktsýki sem fengu ráðlagðan skammt í áframhaldandi meðferð ásamt metotrexati, mynduðu 8% sjúklinga mótefni gegn infliximabi. Hjá sjúklingum með sóraliðagigt sem fengu 5 mg/kg með eða án metotrexats, mynduðu 15% sjúklinganna mótefni (mótefni kom fram hjá 4% sjúklinga sem fengu metotrexat og hjá 26% sjúklinga sem höfðu ekki fengið metotrexat í byrjun). Hjá sjúklingum með Crohns sjúkdóm sem fengu viðhaldsmeðferð komu fram mótefni gegn infliximabi hjá 3,3% sjúklinga sem fengu ónæmisbælandi lyf og hjá 13,3% sjúklinga sem fengu ekki ónæmisbælandi lyf. Tíðni mótefnamyndunar var 2-3 sinnum hærri hjá sjúklingum í tímabundinni meðferð. Vegna aðferðafræðilegra annmarka, útilokar neikvætt mótefnapróf ekki að mótefni gegn infliximabi séu til staðar. Hjá sumum sjúklingum sem þróuðu háa títra af mótefni gegn infliximabi, kom fram vísbending um minnkaða verkun. Hjá sóra sjúklingum sem fengu meðferð með infliximabi sem viðhaldsmeðferð án þess að fá samtímis ónæmismótandi lyf, mynduðu um 28% mótefni gegn infliximabi (sjá kafla 4.4: „Innrennslistengd viðbrögð og ofnæmi“).

Sýkingar

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

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

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

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

Illkynja sjúkdómar og eítílfrumumein (með fjölgun eítílfrumna):

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

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

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

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

tíðni 1,3% [95% CI 0,03% – 7,0%]). Meirihluti illkynja sjúkdóma mynduðust í lungum eða höfði og hálsi.

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

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

Hjartabilun

Í II. stigs rannsókn sem gerð var með því markmiði að meta infliximab m.t.t. hjartabilunar, kom fram hærri tíðni dauðsfalla vegna versunar á hjartabilun hjá sjúklingum sem meðhöndlaðir voru með infliximabi, einkum hjá þeim sem fengu skammt sem var hærri en 10 mg/kg (þ.e.a.s. tvisvar sinnum samþykktur hámarksskammtur). Í þessari rannsókn voru 150 sjúklingar með NYHA flokkur III/IV hjartabilun (útfallsbrot vinstri slegils $\leq 35\%$) meðhöndlaðir með 3 innrennslum af infliximabi 5 mg/kg, 10 mg/kg, eða lyfleysu í 6 vikur. Í viku 38, höfðu 9 af 101 sjúklingi meðhöndluðum með infliximabi dáið (2 sjúklingar sem fengu 5 mg/kg og 7 sjúklingar sem fengu 10 mg/kg) miðað við eitt dauðsfall af 49 sjúklingum sem fengu lyfleysu. Eftir markaðssetningu hafa borist tilkynningar um versnun á hjartabilun, með og án þekktra orsakapátta, hjá sjúklingum sem taka infliximab. Einnig hafa borist tilkynningar um hjartabilun sem ekki var til staðar áður, þar á meðal hjartabilun hjá sjúklingum án þekkts fyrirbyggjandi hjarta- og æðasjúkdóms. Nokkrir þessara sjúklinga hafa verið yngri en 50 ára.

Lifur og gall

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

Tafla 2
Hlutfall sjúklinga með aukna ALAT virkni í klínískum rannsóknum

Sjúkdómur	Fjöldi sjúklinga ³		Miðgildi eftirfylgni (vikur) ⁴		≥ 3 sinnum eðlileg efri mörk		≥ 5 sinnum eðlileg efri mörk	
	lyfleysa	infliximab	lyfleysa	infliximab	lyfleysa	infliximab	lyfleysa	infliximab
Iktsýki ¹	375	1.087	58,1	58,3	3,2%	3,9%	0,8%	0,9%
Crohns sjúkdómur ²	324	1.034	53,7	54,0	2,2%	4,9%	0,0%	1,5%
Crohns sjúkdómur hjá börnum	N/A	139	N/A	53,0	N/A	4,4%	N/A	1,5%
Sáraristilbólga	242	482	30,1	30,8	1,2%	2,5%	0,4%	0,6%
Sáraristilbólga hjá börnum	N/A	60	N/A	49,4	N/A	6,7%	N/A	1,7%
Hryggikt	76	275	24,1	101,9	0,0%	9,5%	0,0%	3,6%

Sjúkdómur	Fjöldi sjúklinga ³		Miðgildi eftirfylgni (vikur) ⁴		≥ 3 sinnum eðlileg efri mörk		≥ 5 sinnum eðlileg efri mörk	
	lyfleysa	infiximab	lyfleysa	infiximab	lyfleysa	infiximab	lyfleysa	infiximab
Sóraliðagigt	98	191	18,1	39,1	0,0%	6,8%	0,0%	2,1%
Skellusóri	281	1.175	16,1	50,1	0,4%	7,7%	0,0%	3,4%

¹ Lyfleysusjúklingar fengu metotrexat en infiximabsjúklingar fengu bæði infiximab og metotrexat.

² Lyfleysusjúklingar í tveimur III stigs rannsóknnum á Crohns sjúkdómi fengu 5 mg/kg af infiximabi sem upphafsskammt og lyfleysu í viðhaldsfasa. Þeir sjúklingar sem valdir voru með slembivali í viðhaldshópinn með lyfleysu og skiptu síðan yfir í infiximab eru taldir með í infiximabhópnum í ALAT greiningunni. Í III. stigs b-rannsókn á Crohns sjúkdómi fengu lyfleysusjúklingar virkt samanburðarlyf, AZA 2,5 mg/kg/dag til viðbótar við innrennsli með lyfleysu í stað infiximab.

³ Fjöldi sjúklinga þar sem ALAT var metið.

⁴ Miðgildi eftirfylgni byggt á meðhöndluðum sjúklingum.

Anti-nuclear mótefni (ANA)/mótefni gegn tvíþátta DNA (dsDNA)

Um það bil helmingur sjúklinga, sem meðhöndlaðir voru með infiximabi í klínískum rannsóknum og voru ANA neikvæðir í byrjun mynduðu jákvætt ANA meðan á rannsókninni stóð samanborið við um það bil einn fimmta sjúklinga sem fengu lyfleysu. Mótefni gegn tvíþátta DNA hafði nýlega fundist hjá 17% sjúklinga sem meðhöndlaðir voru með infiximabi samanborið við 0% sjúklinga sem meðhöndlaðir voru með lyfleysu. Við síðasta mat voru 57% sjúklinga sem meðhöndlaðir voru með infiximabi áfram jákvæðir gegn tvíþátta DNA. Tilkynningar um rauða úlfa og einkenni lík rauðum úlfum eru enn sjaldgæfar (sjá kafla 4.4).

Börn

Sjúklingar með barnaíktisýki (juvenile rheumatoid arthritis)

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

Viðbrögð tengd innrennsli

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

Mótefnamyndun

Mótefni gegn infiximabi kom fram hjá 38% sjúklinganna sem fengu 3 mg/kg í samanburði við 12% sjúklinga sem fengu 6 mg/kg. Mótefnatíter voru greinilega hærri hjá þeim sem fengu 3 mg/kg í samanburði við þá sem voru í hópnum sem fékk 6 mg/kg.

Sýkingar

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

Börn með Crohns sjúkdóm

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

Viðbrögð tengd innrennsli

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

Mótefnamyndun

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

Sýkingar

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

Sáraristilbólga hjá börnum

Í heildina var greint frá svipuðum aukaverkunum í rannsókn á sáraristilbólgu hjá börnum og í rannsóknum á sáraristilbólgu hjá fullorðnum. Í rannsókn á sáraristilbólgu hjá börnum voru algengustu aukaverkanirnar sýking í efri hluta öndunarvegjar, kokbólga, kviðverkur, hiti og höfuðverkur. Algengasta aukaverkunin var versnun sáraristilbólgu, en tíðni hennar var hærri hjá sjúklingum sem fengu meðferð á 12 vikna fresti en hjá þeim sem fengu meðferð á 8 vikna fresti.

Aukaverkanir tengdar innrennsli

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

Mótefnamyndun

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

Sýkingar

Greint var frá sýkingum hjá 31 (51,7%) af 60 sjúklingum sem fengu meðferð í rannsókn á sáraristilbólgu hjá börnum og 22 (36,7%) þurftu meðferð með sýklalyfjum til inntöku eða innrennslis. Hlutfall sjúklinga með sýkingar í rannsókn á sáraristilbólgu hjá börnum var svipað og í rannsókn á Crohns sjúkdómi en herra en hlutfallið í rannsóknum á sáraristilbólgu hjá fullorðnum. Alls var tíðni sýkinga í rannsókn á sáraristilbólgu hjá börnum 13/22 (59%) í hópnum sem fékk viðhaldsmeðferð

á 8 vikna fresti og 14/23 (60,9%) í hópnum sem fékk viðhaldsmeðferð á 12 vikna fresti. Algengustu öndunarfærasýkingar sem greint var frá voru sýking í efri hluta öndunarvegar (7/60 [12%]) og kokkbólga (5/60 [8%]). Greint var frá alvarlegum sýkingum hjá 12% (7/60) allra sjúklinga sem fengu meðferð.

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

Reynsla eftir markaðssetningu

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

Viðbótarupplýsingar um sérstaka sjúklingahópa

Aldraðir

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

Tilkynning aukaverkana sem grunur er um að tengist lyfinu

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

4.9 Ofskömmtnun

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

5. LYFJAFRÆÐILEGAR UPPLÝSINGAR

5.1 Lyfhrif

Flokkun eftir verkun: Ónæmisbælandi lyf, TNF-alfa-tálmar, ATC-flokkur: L04AB02.

Zessly er líftæknilyfshliðstæða. Ítarlegar upplýsingar eru birtar á vef Lyfjastofnunar Evrópu <https://www.ema.europa.eu>.

Verkunarháttur

Infliximab er einstofna manna-músa blendingsmótefni sem binst með mikilli sækni bæði við uppleysanlegt form TNF α og himnuform en ekki við eitilfrumueitur α (TNF β).

Lyfhrif

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

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

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

Verkun og öryggi

Iktsýki hjá fullorðnum

Verkun infliximabs var metin í tveimur fjölsetra, slembuðum, tvíblindum klínískum lykilrannsóknum. Í báðum rannsóknunum var heimiluð samtímis notkun stöðugra skammta af fólínsýru, barksterum til inntöku (≤ 10 mg/dag) og/eða bólgueyðandi gígtarlyfjum (NSAID).

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

Í rannsókn 1 var svörun metin í viku 30, 54 og 102 í samanburðarrannsókn með lyfleysu hjá 428 sjúklingum með virka iktsýki þrátt fyrir meðferð með metotrexati. Um það bil 50% sjúklinganna voru í virkum flokki III. Sjúklingarnir fengu lyfleysu, 3 mg/kg eða 10 mg/kg af infliximabi í viku 0, 2 og 6 og síðan á 4 eða 8 vikna fresti þar á eftir. Allir sjúklingarnir fengu stöðuga metotrexat skammta (miðgildi 15 mg/viku) í 6 mánuði fyrir skráningu og urðu að vera áfram á stöðugum skömmtum alla rannsóknina.

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

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

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

Tafla 3
Áhrif á ACR 20, vefrænar liðskemmdir og líkamleg færni eftir 54 vikur, rannsókn 1

	Samanb. ^a	infliximab ^b				Allir infliximab ^b
		3 mg/kg á 8 vikna fresti	3 mg/kg á 4 vikna fresti	10 mg/kg á 8 vikna fresti	10 mg/kg á 4 vikna fresti	
Sjúklingar með ACR 20 svörun / sjúklingar metnir (%)	15/88 (17%)	36/86 (42%)	41/86 (48%)	51/87 (59%)	48/81 (59%)	176/340 (52%)
Heildarstig ^d (van der Heijde útgáfa Sharp kvarða)						
Breyting frá upphafsgildum (Meðaltal ± 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
Miðgildi (fjórðungsspönn)	4,0 (0,5;9,7)	0,5 (-1,5;3,0)	0,1 (-2,5;3,0)	0,5 (-1,5;2,0)	-0,5 (-3,0;1,5)	0,0 (-1,8;2,0)
Sjúklingar sem hrakar ekki/sjúklingar metnir (%) ^c	13/64 (20%)	34/71 (48%)	35/71 (49%)	37/77 (48%)	44/66 (67%)	150/285 (53%)
HAQ breyting frá upphafsgildum allan tímann ^e (sjúklingar metnir)	87	86	85	87	81	339
Meðaltal ± 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 samanburðarhópur = allir sjúklingar voru með virka iktsýki þrátt fyrir meðhöndlun með stöðugum metotrexat skömmtum í 6 mánuði fyrir skráningu í rannsóknina og urðu að vera áfram á stöðugum skömmtum alla rannsóknina. Heimiluð var samtímis notkun stöðuga skammta af barksterum til inntölu (≤ 10 mg/dag) og/eða bólgueyðandi gigtarlyfja (NSAID) og fólinsýruuppbót var gefin.

^b allir infliximab skammtarnir gefnir ásamt metotrexati og fólinsýru með sumum barksterum og/eða bólgueyðandi gigtarlyfjum (NSAID).

^c $p < 0,001$, fyrir hvern infliximabhóp á móti samanburðarhóp

^d hærri tölur gefa til kynna meiri liðskemmdir

^e HAQ Health Assessment Questionnaire; hærri tala gefur til kynna minni skerðingu

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

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

Í rannsókn 2 fóru yfir 90% sjúklinganna í a.m.k. tvær matshæfar röntgenmyndatökur. Þess varð vart eftir 30 og 54 vikur að það dró úr versnun vefskemmda hjá infliximab + metotrexat hópunum samanborið við hópinn sem fékk metotrexat eitt sér.

Tafla 4
Áhrif á ACRn, vefrænar liðskemmdir og líkamleg færni eftir 54 vikur, rannsókn 2

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

^a p < 0,001, fyrir hvern infliximabhópinn á móti samanburðarhópi.

^b hærri tala gefur til kynna meiri liðskemmdir.

^c HAQ = Health Assessment Questionnaire; hærri tala gefur til kynna minni vanhæfni.

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

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

Crohns sjúkdómur hjá fullorðnum

Upphafsmeðferð við miðlungs virkum eða mjög virkum Crohns sjúkdómi

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

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

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

Viðhaldsmeðferð við miðlungsvirkum eða mjög virkum Crohns sjúkdómi hjá fullorðnum

Verkun endurtekinna innrennsla með infliximabi var rannsökuð í 1 árs klínískri rannsókn (rannsókn 4). Alls 573 sjúklingar með miðlungsvirkan/mjög virkan Crohns sjúkdóm (CDAI $\geq 220 \leq 400$) fengu eitt innrennsli af skammtinum 5 mg/kg í viku 0. Hundrað sjötíu og átta sjúklingar af 580 skráðum sjúklingum (30,7%) voru skilgreindir með svæsinn sjúkdóm (CDAI stig > 300 og samtímis meðferð með barksterum og/eða með ónæmisbælandi lyfjum) í samræmi við ábendinguna (sjá kafla 4.1). Eftir 2 vikur voru allir sjúklingar metnir m.t.t. klínískrar svörunar og með slembiröðun raðað í einn af 3 eftirtöldum meðferðarhópum; lyfleysu viðhaldshóp, viðhaldshóp sem fékk skammtinn 5 mg/kg og viðhaldshóp sem fékk 10 mg/kg. Hóparnir 3 fengu allir endurtekið innrennsli í 2. og 6. viku og svo 8. hverja viku eftir það.

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

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

Tafla 5
Hlutfall sjúklinga með miðlungsvirkan eða mjög virkan Crohns sjúkdóm sem sýndu svörun og fengu sjúkdómshlé, niðurstöður úr rannsókn 4 (sjúklingar sem sýndu svörun eftir 2 vikur).

	Rannsókn 4 (Sjúklingar sem sýndu svörun eftir 2 vikur) % sjúklinga		
	Lyfleysa viðhaldsmeðferð (n = 110)	Infliximab viðhaldsmeðferð 5 mg/kg (n = 113) (p gildi)	Infliximab viðhaldsmeðferð 10 mg/kg (n = 112) (p gildi)
Miðgildi tímalengdar þar til svörun hvarf, út 54. viku.	19 vikur	38 vikur (0,002)	> 54 vikur ($< 0,001$)
Vika 30			
Klínísk svörun ^a	27,3	51,3 ($< 0,001$)	59,1 ($< 0,001$)
Klínískt sjúkdómshlé	20,9	38,9 (0,003)	45,5 ($< 0,001$)
Sjúkdómshlé án sterameðferðar	10,7 (6/56)	31,0 (18/58) (0,008)	36,8 (21/57) (0,001)
Vika 54			
Klínísk svörun ^a	15,5	38,1 ($< 0,001$)	47,7 ($< 0,001$)
Klínískt sjúkdómshlé	13,6	28,3 (0,007)	38,4 ($< 0,001$)
Áframhaldandi sjúkdómshlé án sterameðferðar ^b	5,7 (3/53)	17,9 (10/56) (0,075)	28,6 (16/56) (0,002)

^a Lækkun á CDAI $\geq 25\%$ og ≥ 70 stig.

^b CDAI < 150 bæði í 30. viku og 54. viku og án barksterameðferðar í 3 mánuði fyrir 54. viku hjá sjúklingum sem fengu barkstera í upphafi

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

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

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

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

Tafla 6
Hlutfall sjúklinga með Crohns sjúkdóm sem náðu klínísku sjúkdómshléi án barkstera eftir 26 vikur

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

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

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

Upphafsméðferð við virkum fistilmyndandi Crohns sjúkdómi

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

Samtímis notkun óbreyttra skammta af hefðbundinni lyfjameðferð var leyfð og 83% sjúklinganna fengu að minnsta kosti eina af þessum meðferðum áfram. Sjúklingarnir fengu annaðhvort lyfleysu eða infliximab í viku 0, 2 og 6. Sjúklingunum var fylgt eftir í allt að 26 vikur. Aðalendapunkturinn var hlutfall sjúklinga sem sýndu klíníska svörun, skilgreint sem $\geq 50\%$ lækun frá upphafsgildum á fjölda graftarfistla sem vilsaði úr við vægan þrýsting í að minnsta kosti tveimur skoðunum í röð (með fjögurra vikna millibili), án aukinnar lyfjameðferðar við Crohns sjúkdómi eða skurðaðgerðar.

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

Viðhaldsmeðferð við virkum fistilmyndandi Crohns sjúkdómi

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

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

Tafla 7
Hlutfall sjúklinga með fistilmyndandi Crohns sjúkdóm sem svöruðu meðferð, niðurstöður úr rannsókn 5 (sjúklingar sem sýndu svörun í viku 14)

	Rannsókn 5 (Sjúklingar sem sýndu svörun í viku 14)		
	Lyfleysaviðhaldsmeðferð (n = 99)	Infliximabviðhaldsmeðferð (5 mg/kg) (n = 96)	p-gildi
Miðgildi tímalengdar þar til svörun hvarf, út 54. viku.	14 vikur	> 40 vikur	< 0,001
Vika 54			
Svörun við fistlum (%) ^a	23,5	46,2	0,001
Algjör svörun við fistlum (%) ^b	19,4	36,3	0,009

^a A ≥ 50% fækkun vilsandi fistla miðað við upphafsgildi á ≥ 4 vikna tímabili.

^b Engir vilsandi fistlar.

Sjúklingar sem svöruðu meðferð í upphafi og misstu svo svörun voru hæfir til að skipta yfir í virka endurmeðferð á 8 vikna fresti frá viku 22 með skammti af infliximab sem var 5 mg/kg stærri en sá skammtur sem þeir fengu í upphafi samkvæmt slembivali. Á meðal sjúklinga sem voru í hópnum sem fékk 5 mg/kg af infliximabi og skiptu yfir vegna skorts á svörun við fistlum eftir viku 22, svöruðu 57% (12/21) endurmeðferð með 10 mg/kg af infliximabi á 8 vikna fresti.

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

Viðhaldsmeðferð með infliximabi á 8 vikna fresti dró marktækt úr sjúkdómstengdum sjúkrahúsinnlögnum og skurðaðgerðum í samanburði við lyfleysu. Enn fremur dró úr notkun barkstera og lífsgæði jukust.

Sáraristilbólga hjá fullorðnum

Öryggi og verkun infliximabs voru metin í tveimur (rannsóknnum 6 og 7), slembiræðuðum, tvíblindum, klínískum samanburðarrannsóknnum með lyfleysu á fullorðnum sjúklingum með miðlungs virka eða mjög virka sáraristilbólgu (6 til 12 Mayo stig; undirstig í holspeglun ≥ 2) og ófullnægjandi svörun við hefðbundinni meðferð [barksterum, amínósalísýlötum og/eða ónæmismótandi lyfjum (6-MP, AZA) til inntöku]. Samtímis notkun stöðugra skammta af amínósalísýlötum, barksterum og/eða ónæmismótandi lyfjum til inntöku var leyfð. Í báðum rannsóknunum var sjúklingum gefið af handahófi ýmist lyfleysa, 5 mg/kg af infliximab eða 10 mg/kg af infliximab í viku 0, 2, 6, 14 og 22 og í rannsókn 6 í viku 30, 38 og 46. Leyft var að draga úr barkstera skömmtum eftir 8. viku.

Tafla 8
Áhrif á klíniska svörun hjá fullorðnum sjúklingum með miðlungsvirka eða mjög virka sáraristilbólgu, klínískt sjúkdómshlé og græðslu slímhúðar eftir 8 og 30 vikur. Sameinaðar upplýsingar úr rannsóknum 6 og 7

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

^a p < 0,001, fyrir hvorn infliximab meðferðarhóp miðað við lyfleysu.

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

Hærra hlutfall sjúklinga í sameinaða infliximab meðferðarhópnum gat hætt að nota barkstera og verið samt í klínísku sjúkdómshléi samanborið við lyfleysumeðferðarhópinn, bæði eftir 30 vikur (22,3% á móti 7,2%, p < 0,001), sameinaðar niðurstöður úr rannsókn 6 og rannsókn 7) og eftir 54 vikur (21,0% á móti 8,9%, p = 0,022, niðurstöður úr rannsókn 6).

Heildargreining á niðurstöðum úr rannsókn 6 og rannsókn 7 og framhaldsrannsóknum þeirra, sem er greining frá upphafi og í 54 vikur, sýndi fækkun sjúkráhússinnlagna og skurðaðgerða sem tengdust sáraristilbólgu eftir infliximab meðferð. Marktækt færri sjúkráhússinnlagnir sem tengdust sáraristilbólgu voru hjá infliximab hópnum sem fengu 5 og 10 mg/kg en hjá lyfleysuhópnum (meðalfjöldi sjúkráhússinnlagna á hver 100 sjúklingaár: 21 og 19 ; p = 0,019 á móti 40, p = 0,007 í lyfleysuhópnum). Skurðaðgerðir sem tengdust sáraristilbólgu voru einnig færri hjá þeim sem fengu 5 og 10 mg/kg af infliximabi en hjá þeim sem fengu lyfleysu (meðalfjöldi skurðaðgerða á hver 100 sjúklingaár: 22 og 19, p = 0,145 á móti 34; p = 0,022).

Upplýsingar um hlutfall þátttakenda sem gengust undir ristilnám, á einhverjum tímapunkti á 54 vikna tímabili eftir fyrsta innrennsli rannsóknarlyfsins voru fengnar úr rannsókn 6 og rannsókn 7 og framhaldsrannsóknum þeirra. Færri einstaklingar gengust undir ristilnám í hópnum sem fékk 5 mg/kg af infliximabi (28/242 eða 11,6% [ótilgreint]) og í hópnum sem fékk 10 mg/kg af infliximabi (18/242 eða 7,4% [p = 0,011]) heldur en í lyfleysuhópnum (36/244; 14,8%).

Lækkun á tíðni ristilnáms var einnig rannsökuð í annarri slembaðri, tvíblindri rannsókn á inniliggjandi sjúklingum (n = 45) með miðlungs virka eða mjög virka sáraristilbólgu sem svöruðu ekki meðferð með barksterum sem gefnir voru í bláæð og voru því í aukinni hættu á ristilnámi. Marktækt færri

ristilnám voru framkvæmd á þriggja mánaða tímabili meðan á rannsókn á innrennslislyfinu stóð hjá sjúklingum sem fengu stakan skammt með 5 mg/kg af infliximabi samanborið við sjúklinga sem fengu lyfleysu (29,2% á móti 66,7%, $p = 0,017$).

Samkvæmt rannsókn 6 og rannsókn 7 bætti infliximab lífsgæði, staðfest með tölfræðilega marktækum bata, bæði með mælingu, IBDQ (Inflammatory Bowel Disease Questionnaire), sem var sértæk fyrir sjúkdóminn og með betri frammistöðu í almennu 36-atriða stuttkönnuninni SF-36.

Hryggikt hjá fullorðnum

Verkun og öryggi infliximabs var metið í tveimur fjölsetra, tvíblindum, samanburðarrannsóknum með lyfleysu, rannsóknum 8 og 9, hjá sjúklingum með virka hryggikt (Bath Ankylosing Spondylitis Disease Activity Index [BASDAI] stig ≥ 4 og verkir í hrygg ≥ 4 á skalanum 1-10).

Í fyrri rannsókninni (rannsókn 8), sem var með 3 mánaða tvíblindum fasa, fengu 70 sjúklingar annaðhvort 5 mg/kg af infliximabi eða lyfleysu í viku 0, 2 og 6 (35 sjúklingar í hvorum hópi). Hjá lyfleysusjúklingunum var í viku 12 skipt yfir í 5 mg/kg af infliximabi á 6 vikna fresti fram að viku 54. Að loknu fyrsta ári rannsóknarinnar héldu 53 sjúklingar áfram í opinni framhaldsrannsókn til og með viku 102.

Í seinni klínísku rannsókninni (rannsókn 9) fengu 279 sjúklingar samkvæmt slembivali annaðhvort lyfleysu (hópur 1, $n = 78$) eða 5 mg/kg af infliximabi (hópur 2, $n = 201$) í viku 0, 2 og 6 og síðan á 6 vikna fresti til viku 24. Síðan héldu allir áfram með infliximab á 6 vikna fresti til viku 96. Hópur 1 fékk 5 mg/kg af infliximabi. Frá og með lyfjagjöfnni í viku 36 fengu þeir sjúklingar í hópi 2 sem voru með BASDAI ≥ 3 í tveimur heimsóknum í röð, 7,5 mg/kg af infliximabi á 6 vikna fresti út viku 96.

Í seinni klínísku rannsókninni (rannsókn 9) dró úr einkennum sjúkdómsins þegar í viku 2. Í viku 24 var fjöldi þeirra sem náði ASAS 20 (Assessment in Ankylosing Spondylitis 20) 15/78 (19%) í lyfleysuhópnum og 123/201 (61%) í hópnum sem fékk 5 mg/kg af infliximabi ($p < 0,001$). Níutíu og fimm einstaklingar úr hópi 2 héldu áfram á 5 mg/kg á 6 vikna fresti. Eftir 102 vikur voru 80 einstaklingar enn á infliximab meðferð og á meðal þeirra var 71 (89%) sem náði ASAS 20.

Í fyrstu rannsókninni (rannsókn 8) dró einnig úr teiknum og einkennum sjúkdómsins þegar í viku 2. Í viku 12 var fjöldi þeirra sem náði BASDAI 50 3/35 (9%) í lyfleysuhópnum og 20/35 (57%) í 5 mg/kg hópnum ($p < 0,01$). 53 einstaklingar héldu áfram á 5 mg/kg á 6 vikna fresti. Eftir 102 vikur voru 49 einstaklingar enn á infliximab meðferð og á meðal þeirra voru 30 (61%) sem náðu BASDAI 50.

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

Sóraliðagigt hjá fullorðnum

Verkun og öryggi var metið í tveimur fjölsetra, tvíblindum samanburðarrannsóknum við lyfleysu hjá sjúklingum með virka sóraliðagigt (rannsóknir 10 og 11).

Í fyrstu klínísku rannsókninni (rannsókn 10) var verkun og öryggi infliximabs rannsakað hjá 104 sjúklingum með virka fjölliða sóraliðagigt. Á 16 vikna tvíblinda tímabilinu fengu sjúklingar annaðhvort 5 mg/kg af infliximabi eða lyfleysu í upphafi, og í viku 2, 6 og 14 (52 sjúklingar í hvorum hópi). Frá og með viku 16 var skipt yfir í infliximab hjá lyfleysusjúklingum og allir sjúklingarnir fengu eftir það 5 mg/kg af infliximabi á 8 vikna fresti fram að viku 46. Eftir fyrsta ár rannsóknarinnar, héldu 78 sjúklingar áfram í opinni framlengingu á rannsókninni að viku 98.

Í seinni klínísku rannsókninni (rannsókn 11) var verkun og öryggi infliximabs rannsakað hjá 200 sjúklingum með virka fjölliða sóraliðagigt (≥ 5 bólgin liðamót og ≥ 5 viðkvæm liðamót). Fjörutíu og sex prósent sjúklinganna héldu áfram á stöðugum skammti af metotrexati (≤ 25 mg/viku).

Meðan á 24 vikna tvíblindu tímabili stóð, fengu sjúklingarnir annaðhvort 5 mg/kg af infliximabi eða lyfleysu, í viku 0, 2, 6, 14 og 22 (100 sjúklingar í hvorum hóp). Eftir 16 vikur var 47 sjúklingum sem fengu lyfleysu og voru með < 10% bata miðað við upphafsgildi bæði varðandi bólgin liðamót og viðkvæm skipt yfir í meðferð með infliximabi (early escape). Í viku 24 var skipt yfir í infliximab meðferð hjá öllum sjúklingunum í lyfleysuhópnum. Skömmtnun var haldið áfram hjá öllum sjúklingunum út viku 46.

Lykilniðurstöður verkunar fyrir rannsókn 10 og rannsókn 11 hjá sjúklingum með virka soralíðagigt eru sýndar í töflu 9:

Tafla 9
Verkun á ACR og PASI hjá sjúklingum með virka soralíðagigt, upplýsingar úr rannsókn 10 og rannsókn 11

	Rannsókn 10			Rannsókn 11*		
	Lyfleysa (vika 16)	Infliximab (vika 16)	Infliximab (vika 98)	Lyfleysa (vika 24)	Infliximab (vika 24)	Infliximab (vika 54)
Slembiraðaðireinstaklingar	52	52	N/A ^a	100	100	100
ACR svörun (% sjúklinga)						
N	52	52	78	100	100	100
ACR 20 svörun*	5 (10%)	34 (65%)	48 (62%)	16 (16%)	54 (54%)	53 (53%)
ACR 50 svörun*	0 (0%)	24 (46%)	35 (45%)	4 (4%)	41 (41%)	33 (33%)
ACR 70 svörun*	0 (0%)	15 (29%)	27 (35%)	2 (2%)	27 (27%)	20 (20%)
PASI svörun (% sjúklinga) ^b						
N				87	83	82
PASI 75 svörun**				1 (1%)	50 (60%)	40 (48,8%)

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

^a Niðurstöður úr viku 98 í rannsókn 10 fela í sér samanlögð skipti yfir í lyfleysu (combined placebo crossover) og sjúklinga sem fengu infliximab og héldu áfram í opnu framlengdu rannsókninni.

^b Byggt á sjúklingum með PASI ≥ 2,5 sem upphafsgildi fyrir rannsókn 10 og sjúklingum með ≥ 3% BSA sora í upphafi í rannsókn 11.

** PASI 75 svörun fyrir rannsókn 10 ekki meðtalin vegna lágs N; p < 0,001 fyrir infliximab á móti lyfleysu í viku 24 í rannsókn 11.

Í rannsókn 10 og rannsókn 11 hjá sjúklingum með virka soralíðagigt, kom klínísk svörun í ljós strax í viku 2 og viðhélst út viku 98 í rannsókn 10 og í viku 54 í rannsókn 11. Sýnt hefur verið fram á verkun með eða án samhliða notkunar metotrexats. Lækkun á viðmiðunargildum um útlímavirkni sem er einkennandi fyrir soralíðagigt (svo sem fjöldi bólginna liða, fjöldi liða með verkjum/eymslum, fingurbólga og útlímakvilli) sást hjá sjúklingum sem fengu infliximab.

Breytingar á röntgenmyndum voru metnar í rannsókn 11. Röntgenmyndum af höndum og fótum við upphaf rannsóknar, í viku 24 og 54 var safnað saman. Infliximab meðferð dró úr framgangi skemmda í útlægum liðum í samanburði við lyfleysu, við aðalendapunkt eftir 24 vikur, mælt sem breyting frá upphafi til heildar breytingar á vdH-S (van der Heijde-Sharp) stigi (meðaltal ± staðalfrávik var 0,82 ± 2,62 í lyfleysu hópnum samanborið við -0,70 ± 2,53 í infliximab hópnum; p < 0,001). Í infliximab hópnum, hélst meðaltal breytingar á heildar vdH-S stigi undir 0 við mælingar í viku 54.

Sjúklingar á infliximab meðferð tóku marktækum framförum í líkamlegri færni eins og það er metið með HAQ. Einnig var sýnt fram á marktæka hækkun á heilsutengdum lífsgæðum, metið út frá heildarstigum á líkamlegum og andlegum þáttum í spurningalistanum SF-36 í rannsókn 11.

Sóri hjá fullorðnum

Verkun infliximabs var metin í tveimur fjölsetra, slembuðum, tvíblindum rannsóknum 12 og 13. Sjúklingar í báðum rannsóknum voru með skellusóra (yfirborðsflatarmál líkama [BSA] $\geq 10\%$ og skor sórasvæðis og alvarleikastuðuls [PASI] ≥ 12). Aðalendapunkturinn í báðum rannsóknum var hlutfall sjúklinga sem náði $\geq 75\%$ framförum á PASI eftir 10 vikur miðað við upphafsgildi.

Í rannsókn 12 var metin verkun á innleiðslumeðferðar með infliximabi hjá 249 sjúklingum með skellusóra sem höfðu áður fengið PUVA eða altæk meðferð. Sjúklingar fengu annaðhvort 3 eða 5 mg/kg af infliximabi eða lyfleysu innrennsli í viku 0, 2 og 6. Sjúklingar með PGA (physician's global assessment) skor ≥ 3 gátu fengið viðbótar innrennsli af sama skammti eftir 26 vikur.

Í rannsókn 12 hjá sjúklingum með skellusóra var hlutfall sjúklinga sem náðu PASI 75 í 10. viku 71,7% í hópnum sem fékk 3 mg/kg af infliximabi, 87,9% í hópnum sem fékk 5 mg/kg af infliximabi og 5,9% í lyfleysuhópnum ($p < 0,001$). Eftir 26 vikur, tuttugu vikum frá síðasta innleiðingarskammti, sýndu 30% sjúklinga í hópnum sem fékk 5 mg/kg og 13,8% í hópnum sem fékk 3 mg/kg PASI 75 svörun. Á milli vikna 6 og 26, komu einkenni sóra smám saman fram aftur með miðgildistíma að sjúkdómsbakslagi sem nam > 20 vikum. Engin snögg versnun kom fram.

Í rannsókn 13 var metin verkun innleiðslu- og viðhaldsmeðferðar með infliximabi hjá 378 sjúklingum með skellusóra. Sjúklingar fengu 5 mg/kg af infliximabi eða lyfleysu innrennsli í viku 0, 2 og 6 sem fylgt var eftir með viðhaldsmeðferð á 8 vikna fresti út viku 22 í lyfleysuhópnum og út viku 46 í infliximabhópnum. Eftir 24 vikur skipti lyfleysuhópurinn yfir í infliximab innleiðslumeðferð (5 mg/kg) sem fylgt var eftir með infliximab viðhaldsmeðferð (5 mg/kg). Sóri í nöglum var metinn með Nail Psoriasis Severity Index (NAPSI). Af sjúklingunum höfðu 71,4% áður fengið meðferðir með PUVA, metotrexati, ciklósporíni eða acitretíni, jafnvel þótt þeir væru ekki endilega ónæmir fyrir meðferð. Helstu niðurstöður er að finna í töflu 10. Hjá einstaklingum sem fengu infliximab meðferð, var greinanleg marktæk PASI 50 svörun við fyrstu komu (vika 2) og PASI 75 svörun í annarri komu (vika 6). Verkun var svipuð í undirhópi sjúklinga sem höfðu áður fengið altæka meðferð samanborið við allt rannsóknarþýðið.

Tafla 10
Samantekt á PASI svörun, PGA svörun og hlutfalli sjúklinga með algjöran bata í nöglum eftir 10, 24 og 50 vikur. Rannsókn 13

	Lyfleysa → Infliximab 5 mg/kg (í 24. viku)	Infliximab 5 mg/kg
Vika 10		
n	77	301
$\geq 90\%$ framför	1 (1,3%)	172 (57,1%) ^a
$\geq 75\%$ framför	2 (2,6%)	242 (80,4%) ^a
$\geq 50\%$ framför	6 (7,8%)	274 (91,0%)
PGA metið sem horfið (0) eða í lágmarki (1)	3 (3,9%)	242 (82,9%) ^{ab}
PGA metið sem horfið (0), í lágmarki (1), eða vægt (2)	14 (18,2%)	275 (94,2%) ^{ab}
Vika 24		
n	77	276
$\geq 90\%$ framför	1 (1,3%)	161 (58,3%) ^a
$\geq 75\%$ framför	3 (3,9%)	227 (82,2%) ^a
$\geq 50\%$ framför	5 (6,5%)	248 (89,9%)
PGA metið sem horfið (0) eða í lágmarki (1)	2 (2,6%)	203 (73,6%) ^a
PGA metið sem horfið (0), í lágmarki (1), eða vægt (2)	15 (19,5%)	246 (89,1%) ^a

	Lyfleysa → Infliximab 5 mg/kg (í 24. viku)	Infliximab 5 mg/kg
Vika 50		
n	68	281
≥ 90% framför	34 (50,0%)	127 (45,2%)
≥ 75% framför	52 (76,5%)	170 (60,5%)
≥ 50% framför	61 (89,7%)	193 (68,7%)
PGA metið sem horfið (0) eða í lágmarki (1)	46 (67,6%)	149 (53,0%)
PGA metið sem horfið (0), í lágmarki (1), eða vægt (2)	59 (86,8%)	189 (67,3%)
Algjör bati í nöglum^c		
Vika 10	1/65 (1,5%)	16/235 (6,8%)
Vika 24	3/65 (4,6%)	58/223 (26,0%) ^a
Vika 50	27/64 (42,2%)	92/226 (40,7%)

^a p < 0,001, fyrir hvern infliximab meðferðarhóp miðað við samanburðarhóp.

^b n = 292.

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

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

Börn

Crohns sjúkdómur hjá börnum (6-17 ára)

112 sjúklingar (6-17 ára; miðgildi 13,0 ára) í rannsókn 14 á Crohns sjúkdómi hjá börnum með miðlungs virkan eða mjög virkan Crohns sjúkdóm (miðgildi CDAI hjá börnum var 40) og með ófullnægjandi svörun við hefðbundinni meðferð fengu 5 mg/kg af infliximabi í viku 0, 2, og 6. Þess var krafist að sjúklingarnir væru á stöðugum skammti af 6-MP, AZA eða MTX (35% voru einnig á barksterum við upphaf rannsóknarinnar). Sjúklingar sem sýndu klíniska svörun í viku 10 samkvæmt rannsóknaraðilanum voru valdir með slembivali og fengu 5 mg/kg af infliximabi sem viðhaldsmeðferð annaðhvort á 8 eða 12 vikna fresti. Ef áframhaldandi svörun fékkst ekki meðan á viðhaldsmeðferðinni stóð mátti auka skammtinn (10 mg/kg) og/eða hafa styttra á milli lyfjagjafa (á 8 vikna fresti). Hjá 32 börnum, sem unnt var að meta var skammturinn aukinn (9 börn sem fengu viðhaldsmeðferð á 8 vikna fresti og 23 sem fengu viðhaldsmeðferð á 12 vikna fresti). Tuttugu og fjórir (75%) þessara sjúklinga sýndu aftur klíniska svörun eftir að skammturinn hafði verið aukinn.

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

Eftir 30 vikur var hlutfall sjúklinga sem sýndu klínískt sjúkdómshlé hærra hjá þeim sem fengu viðhaldsmeðferð á 8 vikna fresti (59,6%, 31/52) en hjá þeim sem fengu viðhaldsmeðferð á 12 vikna fresti (35,3%, 18/51; p = 0,013). Eftir 54 vikur voru tölurnar 55,8% (29/52) hjá þeim sem fengu viðhaldsmeðferð á 8 vikna fresti og 23,5% (12/51) hjá þeim sem fengu viðhaldsmeðferð á 12 vikna fresti (p < 0,001). Upplýsingar um fistla voru fengnar úr PCDAI skori. Hjá þeim 22 sem voru með fistla við upphaf rannsóknarinnar sýndu 63,6% (14/22) algjöra svörun við fistlum eftir 10 vikur; 59,1% (13/22) eftir 30 vikur og 68,2% (15/22) eftir 54 vikur í sameinuðum hópum þeirra sem fengu viðhaldsmeðferð á 8 vikna og 12 vikna fresti.

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

Sáraristilbólga hjá börnum (6 til 17 ára)

Öryggi og verkun infliximabs var metin í fjölsetra, slembaðri, opinni, klínískri rannsókn 15 með samhliða hópnum sem tók til 60 sjúklinga á aldrinum 6 til 17 ára (miðgildi aldurs 14,5 ára) með miðlungsvirka til mjög virka sáraristilbólgu (6 til 12 Mayo stig; undirstig í holspeglun ≥ 2) og ófullnægjandi svörun við hefðbundinni meðferð. Í upphafi fengu 53% sjúklinga ónæmismótandi lyfjameðferð (6-MP, AZA og/eða MTX) og 62% sjúklinga fengu barkstera. Heimilað var að hætta meðferð með ónæmismótandi lyfjum og barksterum eftir viku 0.

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

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

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

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

Aðrar ábendingar handa börnum

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

5.2 Lyfjahvörf

Eitt innrennsli í bláæð með 1, 3, 5, 10 eða 20 mg/kg af infliximabi veitti skammtaháða hækkun á hámarksstyrk í sermi (C_{max}) og flatarmáli undir blóðþéttniferli (AUC). Dreifingarrúmmál við jafnvægi (miðgildi $V_{d3,0-4,1}$ lítrar) var óháð skammti og sýndi að infliximab dreifist aðallega um æðakerfið. Engin tímaháð lyfjahvörf sást. Ekki er vitað hvernig brotthvarfi infliximabs er háttáð. Ekki fannst óbreytt infliximab í þvagi. Enginn meiriháttar mismunur sem tengdist aldri eða líkamsþyngd kom fram á úthreinsun eða dreifingarrúmmáli lyfsins hjá sjúklingum með iktsýki. Lyfjahvörf infliximabs hafa ekki verið rannsökuð hjá eldri sjúklingum. Engar rannsóknir hafa farið fram hjá sjúklingum með nýrna- eða lifrarsjúkdóma.

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

Endurtekin meðferð með infliximabi (5 mg/kg í viku 0, 2 og 6 við fistilmyndandi Crohns sjúkdómi, 3 eða 10 mg/kg á 4 eða 8 vikna fresti við iktsýki) hafði í för með sér svolitla uppsöfnun

infiximabs í sermi eftir annan skammtinn. Ekki sást frekari uppsöfnun sem var klínískt marktæk. Hjá flestum sjúklinganna með fistilmyndandi Crohns sjúkdóm var hægt að finna infiximab í sermi í 12 vikur (á bilinu 4-28 vikur).

Börn

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

5.3 Forklínískar upplýsingar

Infiximab krossverkar ekki við TNF_α hjá öðrum tegundum en mönnum og simpönsum. Þess vegna eru venjulegar forklínískar upplýsingar fyrir infiximab takmarkaðar. Eitrunarrannsóknir sem gerðar voru á músum með því að nota samsvarandi mótefni sem blokkar sérhæft virkni TNF_α hjá músum, sýndi ekki fram á eiturvekanir á móðurdýr, eituráhrif á fósturvísu eða vansköpunarvaldandi áhrif. Í rannsókn á frjósemi og almennri æxlunarstarfsemi fækkaði ungafullum músum eftir gjöf sambærilegs mótefnis. Ekki er vitað hvort það var vegna áhrifa á karlkyns og/eða kvenkyns mýs. Í 6 mánaða rannsóknum á eiturvekunum eftir endurtekna skammta hjá músum, þar sem var sama mótefnishliðstæða var notuð gegn TNF_α í músum, sáust kristallaútfellingar á augasteinshjúpnun hjá nokkrum karlkyns rottum. Engar sértækar augnrannsóknir hafa farið fram hjá sjúklingum til að rannsaka hvort þessar niðurstöður eigi við hjá mönnum.

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

6. LYFJAGERÐARFRÆÐILEGAR UPPLÝSINGAR

6.1 Hjálparefni

Tvínatríum súksínat hexahýdrat
Rafsýra
Súkrósi
Pólýsorbit 80 (E 433)

6.2 Ósamrýmanleiki

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

6.3 Geymsluþol

Fyrir blöndun

4 ár við 2 °C-8 °C.

Zessly má geyma við hitastig sem er að hámarki 30 °C í eitt tímabil sem varir allt að 6 mánuði en ekki umfram upprunalega fyrningardagsetningu. Nýja fyrningardagsetningu skal rita á öskjuna. Eftir að Zessly hefur verið tekið úr kæli má ekki setja það aftur í kæli.

Eftir blöndun

Sýnt hefur verið fram á að efna- og eðlisfræðilegur stöðugleiki uppleystrar lausnar við notkun sé 24 klukkustundir við 2 °C – 30 °C. Frá örverufræðilegu sjónarmiði skal nota lyfið eins fljótt og kostur er og innan 3 klukkustunda frá því að það er leyst upp og þynnt. Ef það er ekki notað strax er geymsluþol fyrir notkun og ástand þess á ábyrgð notandans og skal ekki geyma það lengur en 24 klukkustundir við 2 °C - 8 °C.

6.4 Sérstakar varúðarreglur við geymslu

Geymið í kæli (2°C - 8 °C).

Varðandi geymsluskilyrði við allt að 30 °C fyrir blöndun lyfsins, sjá kafla 6.3.

Varðandi geymsluskilyrði eftir blöndun lyfsins, sjá kafla 6.3.

6.5 Gerð íláts og innihald

Hettuglas úr gleri af tegund I með gúmmítappa og álhettu með plastiloki yfir.

Zessly fæst í pakkningum sem innihalda 1, 2, 3, 4 og 5 hettuglösum.

Ekki er víst að allar pakkningarstærðir séu markaðsettar.

6.6 Sérstakar varúðarráðstafanir við förgun og önnur meðhöndlun

1. Reiknið út skammtinn og fjölda Zessly hettuglasa sem þörf er á. Hvert Zessly hettuglas inniheldur 100 mg af infliximabi. Reiknið út heildarrúmmál af þeirri Zessly lausn sem þarf.
2. Að viðhafðri smitgát skal blanda 10 ml af vatni fyrir stungulyf í hvert Zessly hettuglas með sprautu sem er með 21 G (0,8 mm) eða minni nál. Fjarlægjið hettuna af hettuglasinu og þurrkið stútinn með þurrku vættri í 70% alkóhóli. Stingið sprautunálinni í miðju gúmmítappa hettuglassins og beinið vatninu meðfram hliðum þess. Hringsnúið hettuglasinu varlega til að koma örlítilli hreyfingu á lausnina til að frostþurrkaða duftið leysist upp. Forðist langvarandi og kraftmikinn hristing. MÁ EKKI HRISTA. Ekki er óalgengt að froða myndist í lausninni við blöndun. Látið lausnina standa í 5 mínútur eftir blöndun. Lausnin á að vera litlaus eða ljósbrún og ópallýsandi. Lausnin getur innihaldið hálfgegnisæjar agnir þar sem infliximab er prótein. Ekki má nota lyfið ef til staðar eru ógegnisæjar agnir, mislitun eða aðrar framandi agnir.
3. Þynnið uppleysta Zessly skammtinn í 250 ml með 9 mg/ml (0,9%) natríumklóríðinnrennslislyfi, lausn. Ekki þynna uppleyst Zessly með öðru þynningarefni. Þynningin er gerð með því að fjarlægja samsvarandi rúmmál af 9 mg/ml (0,9%) natríumklóríðinnrennslislyfi, lausn og rúmmál hins uppleysta Zessly skammts úr 250 ml flöskunni eða pokanum. Bætið síðan öllum uppleysta Zessly skammtinum hægt út í 250 ml flöskuna eða pokann. Blandið varlega. Ef innrennslislausnin er geymd í kæli eftir blöndun og þynningu þarf að leyfa henni að ná jafnvægi við stofuhita að 25 °C í 3 klst. áður en skref 4 (innrennsli) er hafið.
4. Gefið innrennslilausnina á tíma sem er ekki styttri en ráðlagður innrennslistími (sjá kafla 4.2). Notið eingöngu innrennslissett með sæfðri slöngusíu með lítilli próteinbindingu (gatasterð 1,2 míkrometri eða minni). Þar sem ekkert rotvarnarefni er í lyfinu verður að hefja gjöf þess eins fljótt og unnt er og innan þriggja klukkustunda frá blöndun og þynningu. Ef lyfið hefur verið leyst upp og þynnt við smitgát, má nota Zessly innrennslislausnina innan 24 klst. ef hún er geymd við 2 °C-8 °C. Ónotaða innrennslislausn má ekki geyma til endurnota.
5. Engar eðlis- eða líffræðilegar rannsóknir hafa farið fram til að meta hvort gefa megi Zessly með öðrum lyfjum. Ekki má gefa Zessly samtímis öðrum innrennslislyfjum í sömu innrennslisslöngu (intravenous line).

6. Skoðað skal Zessly með tilliti til agna eða mislitunar áður en það er gefið. Ekki má nota lausnina ef ógegnisæjar agnir, mislitun eða aðrar agnir sjást.
7. Farga skal öllum lyfjaleifum og/eða úrgangi í samræmi við gildandi reglur.

7. MARKAÐSLEYFISHAFI

Sandoz GmbH
Biochemiestr. 10
6250 Kundl
Austurríki

8. MARKAÐSLEYFISNÚMER

EU/1/18/1280/001
EU/1/18/1280/002
EU/1/18/1280/003
EU/1/18/1280/004
EU/1/18/1280/005

9. DAGSETNING FYRSTU ÚTGÁFU MARKAÐSLEYFIS/ENDURNÝJUNAR MARKAÐSLEYFIS

Dagsetning fyrstu útgáfu markaðsleyfis: 18. maí 2018
Nýjasta dagsetning endurnýjunar markaðsleyfis: 28. nóvember 2022

10. DAGSETNING ENDURSKOÐUNAR TEXTANS

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

VIÐAUKI II

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

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

Heiti og heimilisfang framleiðenda líffræðilegra virkra efna

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

Heiti og heimilisfang framleiðenda sem eru ábyrgir fyrir lokasamþykkt

Sandoz GmbH
Biochemiestr. 10
6336 Langkampfen
AUSTURRÍKI

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

Heiti og heimilisfang framleiðenda sem er ábyrgur fyrir lokasamþykkt viðkomandi lotu skal koma fram í prentuðum fylgiseðli.

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

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

C. AÐRAR FORSENDUR OG SKILYRÐI MARKAÐSLEYFIS

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

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

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

• **Áætlun um áhættustjórnun**

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

Leggja skal fram uppfærða áætlun um áhættustjórnun:

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

- **Viðbótaraðgerðir til að lágmarka áhættu**

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

Áminningarkort sjúklingsins skal innihalda eftirfarandi lykilatriði:

- Áminning til sjúklinga um að sýna áminningarkortið öllum læknum sem meðhöndla sjúklinginn, þ.m.t við neyðartilfalli og skilaboð til læknisins að sjúklingurinn noti Zessly.
- Yfirlýsing um að skrá eigi vörumerkið og lotunúmerið.
- Ákvæði um að skrá tegund, dagsetningu og niðurstöðu berklaprófa.
- Að meðferð með Zessly getur aukið hættuna á alvarlegum sýkingum/sýklasótt, tækifærissýkingum, berklum, endurvakningu lifrabólgu B og BCG gegnumbrotssýkingum hjá ungbörnum sem eru útsett fyrir infliximabi í móðurkviði eða með brjóstamjólki; og hvenær á að leita til læknis.
- Samskiptaupplýsingar læknisins sem ávísar lyfinu.

VIÐAUKI III
ÁLETRANIR OG FYLGISEDILL

A. ÁLETRANIR

UPPLÝSINGAR SEM EIGA AÐ KOMA FRAM Á YTRI UMBÚÐUM

YTRI ASKJA

1. HEITI LYFS

Zessly 100 mg stofn fyrir innrennslisþykkni, lausn
infiximab

2. VIRK(T) EFNI

Hvert hettuglas inniheldur 100 mg af infiximab.
Eftir blöndun inniheldur hver ml 10 mg af infiximabi.

3. HJÁLPAREFNI

Hjálparefni: Tvínatrium súksínat hexahýdrat, rafsyra, súkrósi, pólýsorbit 80 (E 433).

4. LYFJAFORM OG INNIHALD

Stofn fyrir innrennslisþykkni, lausn

1 hettuglas 100 mg
2 hettuglös 100 mg
3 hettuglös 100 mg
4 hettuglös 100 mg
5 hettuglös 100 mg

5. AÐFERÐ VIÐ LYFJAGJÖF OG ÍKOMULEIÐ(IR)

Lesið fylgiseðilinn fyrir notkun.
Til notkunar í bláæð.
Þynnið fyrir notkun.

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

Geymið þar sem börn hvorki ná til né sjá.

7. ÖNNUR SÉRSTÖK VARNADARORÐ, EF MEÐ ÞARF

8. FYRNINGARDAGSETNING

EXP

EXP, ef lyfið er ekki geymt í kæli _____

9. SÉRSTÖK GEYMSLUSKILYRÐI

Geymið í kæli.

Má geyma við hitastig allt að 30 °C í eitt tímabil sem varir í allt að 6 mánuði en ekki umfram upprunalega fyrningardagsetningu.

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

Sandoz GmbH
Biochemiestr. 10
6250 Kundl
Austurríki

12. MARKAÐSLEYFISNÚMER

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

13. LOTUNÚMER

Lot

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

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

17. EINKVÆMT AUÐKENNI – TVÍVÍTT STRIKAMERKI

Á pakkingunni er tvívítt strikamerki með einkvæmu auðkenni.

18. EINKVÆMT AUÐKENNI – UPPLÝSINGAR SEM FÓLK GETUR LESIÐ

PC
SN
NN

LÁGMARKS UPPLÝSINGAR SEM SKULU KOMA FRAM Á INNRI UMBÚÐUM LÍTILLA EININGA

MÍÐI Á HETTUGLAS

1. HEITI LYFS OG ÍKOMULEIÐ(IR)

Zessly 100 mg þykknisstofn
infliximab
Eingöngu til notkunar i.v.

2. AÐFERÐ VIÐ LYFJAGJÖF

Til notkunar í bláæð eftir blöndun og þynningu

3. FYRNINGARDAGSETNING

EXP

4. LOTUNÚMER

Lot

5. INNIHALD TILGREINT SEM ÞYNGD, RÚMMÁL EÐA FJÖLDI EININGA

100 mg

6. ANNÐ

B. FYLGISEDILL

Fylgiseðill: Upplýsingar fyrir notanda lyfsins

Zessly 100 mg stofn fyrir innrennslisþykkni, lausn infliximab

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

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

Í fylgiseðlinum eru eftirfarandi kaflar

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

1. Upplýsingar um Zessly og við hverju það er notað

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

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

- Iktsýki
- Sóraliðagigt
- Hryggikt
- Sóra

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

- Crohns sjúkdómi
- Sáraristilbólgu

Zessly verkar með því að bindast sértækt TNFalfa og hamla virkni þess. TNFalfa tekur þátt í bólguferli líkamans þannig að með því að hamla því getur dregið úr bólgu í líkamanum.

Iktsýki

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

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

Sóraliðagigt

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

- Draga úr einkennum sjúkdómsins.

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

Hryggikt

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

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

Sóri

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

Sáraristilbólga

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

Crohns sjúkdómur

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

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

2. Áður en byrjað er að nota Zessly

Ekki má nota Zessly:

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

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

Varnaðarorð og varúðarreglur

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

Áður fengið meðferð með lyfi sem innihélt infliximab

- Segðu læknum frá því ef þú hefur áður fengið meðferð með lyfjum sem innihéldu infliximab og ert að hefja meðferð með Zessly á ný.
- Ef lengra en 16 vikna hlé hefur verið gert á meðferð með infliximabi er meiri hætt á ofnæmisviðbrögðum þegar meðferð hefst aftur.

Sýkingar

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

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

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

Berklar

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

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

Lifrabólguveira B

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

Hjartasjúkdómar

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

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

Krabbamein og eitilæxli

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

Lungnasjúkdómar eða stórreykingarfólk

- Segðu læknum frá því áður en þér er gefið Zessly ef þú ert með lungnasjúkdóm sem kallast langvinn lungnateppa eða ef þú reykir mikið.

- Sjúklingar með langvinna lungnateppu og sjúklingar sem reykja mikið geta verið í aukinni hættu á að fá krabbamein meðan á Zessly meðferð standur.

Taugasjúkdómar

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

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

Óeðlileg op á húðinni

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

Bólusetningar

- Segðu læknum frá því ef þú hefur nýlega verið bóluset/ur eða ef fyrirhugað er að bólusetja þig á næstunni.
- Þú átt að fá ráðlagðar bólusetningar áður en meðferð með Zessly er hafin. Þú mátt fá sumar bólusetningar meðan á meðferð með Zessly standur en þú mátt ekki fá lifandi bóluefni (bóluefni sem innihalda lifandi en veiklaðan sýkingavald) meðan þú notar Zessly því það getur valdið sýkingum.
- Ef þú fékkst Zessly meðan þú varst þunguð, getur barnið þitt líka verið í meiri hættu á að fá sýkingu ef það fær lifandi bóluefni fyrsta árið eftir fæðingu. Það er mikilvægt að þú látir lækni barnsins þíns og annað heilbrigðisstarfsfólk vita að þú notir Zessly svo hægt sé að ákveða hvenær barnið eigi að fá bóluefni, þ. á m. lifandi bóluefni svo sem BCG bóluefnið (notað til að koma í veg fyrir berkla).
- Ef þú hefur barn á brjósti er mikilvægt að upplýsa lækna barnsins og aðra heilbrigðisstarfsmenn um að þú hafir fengið Zessly áður en barnið fær einhverja bólusetningu. Sjá frekari upplýsingar í kaflanum um meðgöngu og brjóstagjöf.

Sýkingavaldar ætlaðir til meðferðar

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

Aðgerðir eða tannaðgerðir

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

Lifarsjúkdómar

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

Lág blóðgildi

- Dæmi eru um að hjá sjúklingum sem fá infliximab framleiði líkaminn ekki nægjanlegt magn af blóðfrumum sem hjálpa til við að vinna á sýkingum eða stöðva blæðingu. Segðu læknum samstundis frá ef þú færð einkenni lágra blóðgilda meðan á meðferð með Zessly standur. Einkennin geta verið þrálátur hiti, blæðing eða marblettir, litlir rauðir eða purpurarauðir blettir af völdum blæðinga undir húð eða fölv.

Ónæmiskerfi

- Sumir sjúklingar sem fá lyf sem innihalda infliximab hafa fengið einkenni sjúkdóms í ónæmiskerfi sem kallast rauðir úlfar.

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

Börn og unglingar

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

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

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

Notkun annarra lyfja samhliða Zessly

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

Látið lækinn ef þú notar eða hefur nýlega notað önnur lyf þ.m.t. öll önnur lyf sem notuð eru til meðferðar við Crohns sjúkdómi, sáraristilbólgu, iktsýki, hryggikt, sóraliðagigt eða sóra eða lyf sem fengin eru án lyfseðils, eins og vítamín og náttúrulyf.

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

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

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

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

Meðganga, brjóstgjöf og frjósemi

- Við meðgöngu, brjóstgjöf, grun um þungun eða ef þungun er fyrirhuguð skal leita ráða hjá læknum áður en lyfið er notað. Zessly á aðeins að nota á meðgöngu eða meðan á brjóstgjöf stendur ef læknirinn telur að það sé nauðsynlegt fyrir þig.
- Þú skalt forðast að verða þunguð meðan á meðferð með Zessly stendur og í 6 mánuði eftir að meðferð lýkur. Þú skalt ræða notkun getnaðarvarna á þessu tímabili við lækinn.
- Ef þú fékkst Zessly meðan þú varst þunguð, getur barnið þitt verið í meiri hættu á að fá sýkingu.
- Það er mikilvægt að þú látir lækni barnsins þíns og annað heilbrigðisstarfsfólk vita að þú notir Zessly áður en barnið þitt fær einhverja bólusetningu. Ef þú fékkst Zessly á meðgöngu getur BCG bóluefni (notað til að koma í veg fyrir berkla) sem barn þitt fær innan 12 mánaða eftir fæðingu orsakað sýkingar með alvarlegum fylgikvillum, þ. á m. dauða. Ekki má að gefa barninu lifandi bóluefni svo sem BCG bóluefnið í 12 mánuði frá fæðingu nema læknir barnsins ráðleggi annað. Sjá kaflann um bólusetningu fyrir frekari upplýsingar.
- Ef þú hefur barn á brjósti er mikilvægt að upplýsa lækna barnsins og aðra heilbrigðisstarfsmenn um að þú hafir fengið Zessly áður en barnið fær einhverja bólusetningu. Ekki má að gefa barninu lifandi bóluefni meðan þú ert með barnið á brjósti nema læknir barnsins ráðleggi annað.

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

Akstur og notkun véla

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

Zessly inniheldur natríum

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

Zessly inniheldur pólýsorbit

Zessly inniheldur 0,5 mg af pólýsorbiti 80 (E 433) í hverju hettuglasi, sem jafngildir 0,05 mg/ml í blandaðri lausn. Pólýsorbit gætu valdið ofnæmisviðbrögðum. Segið læknum frá því ef þú eða barnið er með eitthvert ofnæmi.

3. Hvernig nota á Zessly

Iktsýki

Venjulegur skammtur er 3 mg fyrir hvert kg líkamsþyngdar.

Sóraliðagigt, hryggikt, sóri, sáraristilbólga og Crohns sjúkdómur

Venjulegur skammtur er 5 mg fyrir hvert kg líkamsþyngdar.

Hvernig Zessly er gefið

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

Hversu mikið Zessly er gefið

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

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

Notkun handa börnum og unglingum

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

Ef þér er gefið of mikið Zessly

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

Ef þú gleymir eða missir af Zessly gjöf

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

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

4. Hugsanlegar aukaverkanir

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

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

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

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

Eftirfarandi aukaverkanir hafa komið fram við notkun infliximab:

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

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

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

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

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

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

- Breyting á magni kólesteróls og fitu í blóði
- Þyngdaraukning (hjá flestum sjúklingum var þyngdaraukningin lítil).

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

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

Tíðni ekki þekkt: Ekki hægt að áætla tíðni út frá fyrirliggjandi gögnum

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

Aðrar aukaverkanir sem geta komið fyrir hjá börnum og unglíngum

Aðrar aukaverkanir komu fyrir hjá börnum sem fengu infliximab við Crohns sjúkdómi borið saman við fullorðna sem fengu infliximab við Crohns sjúkdómi. Aukaverkanir, sem komu oftast fyrir hjá börnum, voru: of fá rauð blóðkorn í blóði (blóðleysi), blóð í hægðum, of lág heildargildi hvíttra

blóðfrumna í blóði (hvítkornafæð), roði eða andlitsroði, veirusýkingar, lág gildi hvíttra blóðfrumna sem vinna gegn sýkingum (daufkyrningafæð), beinbrot, bakteríusýking og ofnæmisviðbrögð í öndunarvegi.

Tilkynning aukaverkana

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

5. Hvernig geyma á Zessly

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

- Geymið lyfið þar sem börn hvorki ná til né sjá.
- Ekki skal nota lyfið eftir fyrningardagsetningu sem tilgreind er á umbúðunum og öskjunni á eftir „EXP“. Fyrningardagsetning er síðasti dagur mánaðarins sem þar kemur fram.
- Geymið í kæli (2 °C-8 °C).
- Lyfið má einnig geyma í upprunalegu öskjunni utan kælis við hitastig sem er að hámarki 30 °C í eitt tímabil sem varir í allt að 6 mánuði en ekki lengur en fyrningardagsetning segir til um. Eftir þetta má ekki setja lyfið aftur í kælinn. Skrifu á nýja fyrningardagsetningu á öskjuna þ.m.t. dag/mánuð/ár. Fargið lyfinu ef það hefur ekki verið notað fyrir nýju fyrningardagsetninguna eða fyrningardagsetninguna sem prentuð er á öskjuna, miðað skal við fyrri fyrningardagsetninguna.
- Ráðlagt er að nota blandaða Zessly lausn eins fljótt og auðið er (innan 3 klukkustunda). Ef lausnin er blönduð við smitgát, má hins vegar geyma hana í kæli við 2 °C-8 °C í 24 klukkustundir.
- Ekki skal nota lyfið ef lausnin er mislit eða inniheldur agnir.

6. Pakkningar og aðrar upplýsingar

Zessly inniheldur

- Virka innihaldsefnið er infliximab. Hvert hettuglas inniheldur 100 mg af infliximabi. Eftir blöndun inniheldur hver ml 10 mg af infliximabi.
- Önnur innihaldsefni eru tvínatrium súksínat hexahýdrat, rafsýra, súkrósi, pólýsorbit 80 (E 433) (sjá kafla 2).

Lýsing á útliti Zessly og pakkingastærðir

Zessly er í glerhettuglasi sem inniheldur stofn fyrir innrennslisþykkni, lausn (þykknisstofn). Stofninn er hvítur.

Zessly er í pakkingum með 1, 2, 3, 4 eða 5 hettuglösum. Ekki er víst að allar pakkingastærðir séu markaðssettar.

Markaðsleyfishafi

Sandoz GmbH
Biochemiestr. 10
6250 Kundl
Austurríki

Framleiðandi

Sandoz GmbH
Biochemiestr. 10
6336 Langkampfen
Austurríki

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

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

België/Belgique/Belgien

Sandoz nv/sa
Tél/Tel: +32 2 722 97 97

България

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

Česká republika

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

Danmark/Norge/Ísland/Sverige

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

Deutschland

Hexal AG
Tel: +49 8024 908 0

Eesti

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

Ελλάδα

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

España

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

France

Sandoz SAS
Tél: +33 1 49 64 48 00

Hrvatska

Sandoz d.o.o.
Tel: +385 1 23 53 111

Ireland

Rowex Ltd.
Tel: + 353 27 50077

Italia

Sandoz S.p.A.
Tel: +39 02 81280696

Lietuva

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

Luxembourg/Luxemburg

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

Magyarország

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

Malta

Sandoz Pharmaceuticals d.d.
Tel: +35699644126

Nederland

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

Österreich

Sandoz GmbH
Tel: +43 5338 2000

Polska

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

Portugal

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

România

Sandoz Pharmaceuticals SRL
Tel: +40 21 407 51 60

Slovenija

Sandoz farmacevtska družba d.d.
Tel: +386 1 580 29 02

Slovenská republika

Sandoz d.d. - organizačná zložka
Tel: +421 2 48200 600

Suomi/Finland

Sandoz A/S
Puh/Tel: +358 10 6133 400

Κύπρος
SANDOZ HELLAS ΜΟΝΟΠΡΟΣΩΠΗ Α.Ε.
(Ελλάδα)
Τηλ: +30 216 600 5000

Latvija
Sandoz d.d. Latvia filiāle
Tel: +371 67 892 006

Þessi fylgiseðill var síðast uppfærður

Upplýsingar sem hægt er að nálgast annars staðar

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

Eftirfarandi upplýsingar eru einungis ætlaðar heilbrigðisstarfsmönnum:

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

Meðhöndlun lyfsins – geymsluskilyrði

Geymið við 2 °C – 8 °C.

Zessly má geyma við hitastig sem er að hámarki 30 °C í eitt tímabil sem varir í allt að 6 mánuði en ekki umfram upprunalega fyrningardagsetningu. Nýja fyrningardagsetningu skal rita á öskjuna. Eftir að Zessly hefur verið tekið úr kæli má ekki setja það aftur í kæli.

Meðhöndlun lyfsins – blöndun, þynning og gjöf

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

1. Reiknið út skammtinn og fjölda Zessly hettuglasa sem þörf er á. Hvert Zessly hettuglas inniheldur 100 mg af infliximabi. Reiknið út heildarrúmmál af þeirri Zessly lausn sem þarf.
2. Að viðhafðri smitgát skal blanda 10 ml af vatni fyrir stungulyf í hvert Zessly hettuglas með sprautu sem er með 21 G (0,8 mm) eða minni nál. Fjarlægjið hettuna af hettuglasinu og þurrkið stútinn með þurrku vættri í 70% alkóhóli. Stingið sprautunálinni í miðju gúmmítappa hettuglassins og beinið vatninu meðfram hliðum þess. Hringsnúið hettuglasinu varlega til að koma örlítilli hreyfingu á lausnina til að frostþurrkaða duftið leysist upp. Forðist langvarandi og kraftmikinn hristing. MÁ EKKI HRISTA. Ekki er óalgengt að froða myndist í lausninni við blöndun. Látið lausnina standa í 5 mínútur eftir blöndun. Lausnin á að vera litlaus eða ljósbrún og ópallýsandi. Lausnin getur innihaldið hálfgegniságnir þar sem infliximab er prótein. Ekki má nota lyfið ef til staðar eru ógegniságnir, mislitun eða aðrar framandi ágnir.
3. Þynnið uppleysta Zessly skammtinn í 250 ml með 9 mg/ml (0,9%) natríumklóríð innrennslislyfi, lausn. Ekki þynna uppleyst Zessly með öðru þynningarefni. Þynningin er gerð með því að fjarlægja samsvarandi rúmmál af 9 mg/ml (0,9%) natríumklóríð innrennslislyfi, lausn og rúmmál hins uppleysta Zessly skammts úr 250 ml flöskunni eða pokanum. Bætið síðan öllum uppleysta Zessly skammtinum hægt út í 250 ml flöskuna eða pokann. Blandið varlega. Ef innrennslislausnin er geymd í kæli eftir blöndun og þynningu þarf að leyfa henni að ná jafnvægi við stofuhita að 25 °C í 3 klst. áður en skref 4 (innrennsli) er hafið.
4. Gefið innrennslislausnina á tíma sem er ekki styttri en ráðlagður innrennslistími. Notið eingöngu innrennslissett með sæfðri slöngusíu með lítilli próteinbindingu (gatastærð 1,2 míkrometri eða minni). Þar sem ekkert rotvarnarefni er í lyfinu verður að hefja gjöf þess eins fljótt og unnt er og innan þriggja klukkustunda frá blöndun og þynningu. Ef lyfið hefur verið leyst upp og þynnt við smitgát, má nota Zessly innrennslislausnina innan 24 klst. ef hún er geymd við 2 °C – 8 °C. Ónotaðinnrennslislausn má ekki geyma til endurnota.
5. Engar eðlis- eða líffræðilegar rannsóknir hafa farið fram til að meta hvort gefa megi Zessly með öðrum lyfjum. Ekki má gefa Zessly samtímis öðrum innrennslislyfjum í sömu innrennslisslöngu.
6. Skoða skal Zessly með tilliti til agna eða mislitunar áður en það er gefið. Ekki má nota lausnina ef ógegniságnir, mislitun eða aðrar ágnir sjást.
7. Farga skal öllum lyfjaleifum og/eða úrgangi í samræmi við gildandi reglur.