

VEDLEGG I
PREPARATOMTALE

1. LEGEMIDLETS NAVN

Zessly 100 mg pulver til konsentrat til infusjonsvæske, oppløsning

2. KVALITATIV OG KVANTITATIV SAMMENSETNING

Hvert hetteglass inneholder 100 mg infliksimab (infliximab). Infliksimab er et kimerisk humant-murint IgG1 monoklonalt antistoff produsert i ovarieceller fra kinesisk hamster (CHO) ved rekombinant DNA-teknologi. Etter rekonstituering inneholder hver ml 10 mg infliksimab.

For fullstendig liste over hjelpestoffer, se pkt. 6.1.

3. LEGEMIDDELFORM

Pulver til konsentrat til infusjonsvæske, oppløsning (pulver til konsentrat)

Pulveret er en frysetørret hvit pellet.

4. KLINISKE OPPLYSNINGER

4.1 Indikasjoner

Revmatoid artritt

Zessly i kombinasjon med metotreksat er indisert for reduksjon av tegn og symptomer, samt forbedring av fysisk funksjon hos:

- voksne pasienter med aktiv sykdom som ikke har respondert tilfredsstillende på andre sykdomsmodifiserende antirevmatiske legemidler (DMARDs), inkludert metotreksat.
- voksne pasienter med alvorlig, aktiv og progredierende sykdom som ikke tidligere er behandlet med metotreksat eller andre DMARDs.

I disse pasientpopulasjonene er det, målt ved røntgen, vist en reduksjon i progresjonshastigheten av leddskade (se pkt. 5.1).

Crohns sykdom hos voksne

Zessly er indisert til:

- behandling av moderat til alvorlig aktiv Crohns sykdom hos voksne pasienter som ikke har respondert på en fullstendig og adekvat behandling med et kortikosteroid og/eller et immunsuppressivt legemiddel, eller som ikke tolererer eller har kontraindikasjoner mot slike behandlinger.
- behandling av aktiv fistulerende Crohns sykdom hos voksne pasienter som ikke har respondert på en fullstendig og adekvat konvensjonell behandling (inkludert antibiotika, drenasje og immunsuppressiv behandling).

Crohns sykdom hos barn

Zessly er indisert til behandling av alvorlig, aktiv Crohns sykdom hos barn og ungdom i alderen 6–17 år som ikke har respondert på konvensjonell behandling, inkludert et kortikosteroid, et immunmodulerende middel og ernæringsterapi eller som ikke tolererer eller har kontraindikasjoner mot slike behandlinger. Infliksimab er kun blitt studert i kombinasjon med konvensjonell immunsuppressiv behandling.

Ulcerøs kolitt

Zessly er indisert til behandling av moderat til alvorlig aktiv ulcerøs kolitt hos voksne pasienter som ikke har respondert tilfredsstillende på konvensjonell behandling, inkludert kortikosteroider, 6-merkaptopurin (6-MP) eller azatioprin (AZA), eller som ikke tolererer eller som har kontraindikasjoner mot slike behandlinger.

Ulcerøs kolitt hos barn

Zessly er indisert til behandling av alvorlig aktiv ulcerøs kolitt hos barn og ungdom i alderen 6–17 år, som ikke har respondert tilfredsstillende på konvensjonell behandling, inkludert kortikosteroider, 6-merkaptopurin (6-MP) eller azatioprin (AZA), eller som ikke tolererer eller som har kontraindikasjoner mot slike behandlinger.

Ankyloserende spondylitt

Zessly er indisert til behandling av alvorlig, aktiv ankyloserende spondylitt hos voksne pasienter som ikke har respondert tilfredsstillende på konvensjonell behandling.

Psoriasisartritt

Zessly er indisert til behandling av aktiv og progredierende psoriasisartritt hos voksne pasienter når responsen på tidligere DMARD-behandling ikke har vært tilfredsstillende.

Zessly skal administreres:

- i kombinasjon med metotreksat
- eller alene til pasienter som ikke tåler metotreksat eller hvor metotreksat er kontraindisert.

Infliximab har vist å forbedre fysisk funksjon hos pasienter med psoriasisartritt og redusere progresjonshastigheten av perifer leddskade, målt ved røntgen, hos pasienter med polyartikulære symmetriske subtyper av sykdommen (se pkt. 5.1).

Psoriasis

Zessly er indisert til behandling av moderat til alvorlig plakkpsoriasis hos voksne pasienter som ikke har respondert på, eller som har en kontraindikasjon mot eller som ikke tolererer annen systemisk behandling, inkludert ciklosporin, metotreksat eller PUVA (se pkt. 5.1).

4.2 Dosering og administrasjonsmåte

Zesslybehandling skal igangsettes og følges opp av kvalifiserte leger med erfaring i diagnostisering og behandling av revmatoid artritt, inflammatoriske tarmsykdommer, ankyloserende spondylitt, psoriasisartritt eller psoriasis. Zessly skal administreres intravenøst. Zesslyinfusjoner skal gis av kvalifisert helsepersonell som har trening i å oppdage infusjonsrelaterte problemer. Pasienter som behandles med Zessly bør få utlevert pakningsvedlegget og pasientkortet.

Under Zesslybehandling bør annen samtidig medisinerings, f.eks. kortikosteroider og immunsuppressiva, være optimalisert.

Dosering

Voksne (≥ 18 år)

Revmatoid artritt

3 mg/kg gitt som intravenøs infusjon etterfulgt av ytterligere infusjoner med doser på 3 mg/kg, 2 og 6 uker etter den første infusjonen, deretter hver 8. uke.

Zessly må gis i kombinasjon med metotreksatbehandling.

Tilgjengelige data antyder at den kliniske responsen vanligvis oppnås innen 12 ukers behandling. Dersom en pasient har en inadekvat respons eller mister respons etter denne perioden, bør man vurdere å øke dosen trinnvis med ca. 1,5 mg/kg opp til maks. 7,5 mg/kg hver 8. uke. Alternativt kan det vurderes å gi 3 mg/kg så ofte som hver 4. uke. Dersom tilstrekkelig respons oppnås skal pasienten fortsette på den valgte dosen eller dosefrekvensen. Fortsatt behandling bør nøye revurderes hos pasienter som ikke viser noen tegn til terapeutisk nytte innen de 12 første behandlingsukene eller etter dosejustering.

Moderat til alvorlig aktiv Crohns sykdom

5 mg/kg gitt som en intravenøs infusjon etterfulgt av en ytterligere infusjon på 5 mg/kg 2 uker etter den første infusjonen. Dersom en pasient ikke responderer etter 2 doser, bør det ikke gis ytterligere behandlinger med infliksimab. Tilgjengelige data støtter ikke videre infliksimabbehandling hos pasienter som ikke responderer innen 6 uker etter den første infusjonen.

Hos pasienter som responderer, er de alternative strategiene for fortsatt behandling:

- Vedlikeholdsbehandling: Ytterligere infusjon på 5 mg/kg 6 uker etter den første dosen, etterfulgt av infusjoner hver 8. uke eller
- Fornyet behandling: Infusjon på 5 mg/kg dersom tegn og symptomer på sykdommen kommer tilbake (se "Fornyet behandling" nedenfor og pkt. 4.4).

Selv om sammenligningsdata mangler, indikerer begrenset data fra pasienter som i begynnelsen responderte på 5 mg/kg men som mistet responsen, at noen pasienter kan gjeninnhente responsen med doseøkning (se pkt. 5.1). Fortsatt behandling bør nøye revurderes hos pasienter som ikke viser tegn på terapeutisk nytte etter dosejustering.

Aktiv fistulerende Crohns sykdom

5 mg/kg gitt som en intravenøs infusjon etterfulgt av ytterligere infusjoner på 5 mg/kg 2 og 6 uker etter den første infusjonen. Dersom en pasient ikke responderer etter 3 doser, bør det ikke gis ytterligere behandling med infliksimab.

Hos pasienter som responderer, er de alternative strategiene for fortsatt behandling:

- Vedlikeholdsbehandling: Ytterligere infusjoner på 5 mg/kg hver 8. uke eller
- Fornyet behandling: Infusjon på 5 mg/kg dersom tegn eller symptomer på sykdommen kommer tilbake, etterfulgt av infusjoner på 5 mg/kg hver 8. uke (se "Fornyet behandling" nedenfor og pkt. 4.4).

Selv om sammenligningsdata mangler, indikerer begrenset data fra pasienter som i begynnelsen responderte på 5 mg/kg men som mistet responsen, at noen pasienter kan gjeninnhente responsen med doseøkning (se pkt. 5.1). Fortsatt behandling bør nøye revurderes hos pasienter som ikke viser noen tegn på terapeutisk nytte etter dosejustering.

Ved Crohns sykdom er erfaring med fornyet behandling dersom tegn eller symptomer på sykdom kommer tilbake begrenset, og sammenlignbare data på nytte/risiko for de alternative strategiene for fortsatt behandling mangler.

Ulcerøs kolitt

5 mg/kg gitt som en intravenøs infusjon etterfulgt av ytterligere infusjoner med doser på 5 mg/kg, 2 og 6 uker etter den første infusjonen, deretter hver 8. uke.

Tilgjengelige data antyder at den kliniske responsen vanligvis oppnås innen 14 ukers behandling, dvs. 3 doser. Fortsatt behandling bør nøye revurderes hos pasienter som ikke viser noen tegn til terapeutisk nytte innen denne tidsperioden.

Ankyloserende spondylitt

5 mg/kg gitt som en intravenøs infusjon etterfulgt av ytterligere infusjoner med doser på 5 mg/kg, 2 og 6 uker etter den første infusjonen, deretter hver 6. til 8. uke. Dersom en pasient ikke responderer innen 6 uker (dvs. etter 2 doser), bør det ikke gis flere behandlinger med infliksimab.

Psoriasisartritt

5 mg/kg gitt som en intravenøs infusjon etterfulgt av ytterligere infusjoner med doser på 5 mg/kg 2 og 6 uker etter den første infusjonen, deretter hver 8. uke.

Psoriasis

5 mg/kg gitt som en intravenøs infusjon etterfulgt av ytterligere infusjoner med doser på 5 mg/kg 2 og 6 uker etter den første infusjonen, deretter hver 8. uke. Dersom en pasient ikke responderer etter 14 uker (dvs. etter 4 doser), bør det ikke gis flere behandlinger med infliksimab.

Fornyhet behandling ved Crohns sykdom og revmatoid artritt

Dersom tegn eller symptomer på sykdom kommer tilbake kan en ny administrering av Zessly gis innen 16 uker etter den siste infusjonen. Forsinkede hypersensitivitetsreaksjoner har vært mindre vanlig i kliniske studier, og de har forekommet etter infliksimabopphold på mindre enn 1 år (se pkt. 4.4 og 4.8). Sikkerhet og effekt ved gjentatt administrering etter infliksimabopphold på mer enn 16 uker er ikke fastslått. Dette gjelder både for pasienter med Crohns sykdom og revmatoid artritt.

Fornyhet behandling ved ulcerøs kolitt

Sikkerhet og effekt ved gjentatt behandling, annet enn hver 8. uke, er ikke undersøkt (se pkt. 4.4 og 4.8).

Fornyhet behandling ved ankyloserende spondylitt

Sikkerhet og effekt ved gjentatt behandling, annet enn hver 6. til 8. uke, er ikke undersøkt (se pkt. 4.4 og 4.8).

Fornyhet behandling ved psoriasisartritt

Sikkerhet og effekt ved gjentatt behandling, annet enn hver 8. uke, er ikke undersøkt (se pkt. 4.4 og 4.8).

Fornyhet behandling ved psoriasis

Begrenset erfaring fra fornyet behandling med en enkelt infliksimabdose hos psoriasispatienter etter et intervall på 20 uker, antyder redusert effekt og en høyere forekomst av milde til moderate infusjonsreaksjoner sammenlignet med det initielle induksjonsregimet (se pkt. 5.1).

Begrenset erfaring fra fornyet behandling i form av re-induksjonsbehandling etter oppbluss av sykdomsaktivitet, antyder en økt forekomst av infusjonsreaksjoner, også alvorlige, sammenlignet med 8 ukers vedlikeholdsbehandling (se pkt. 4.8).

Fornyhet behandling ved alle godkjente indikasjoner

Dersom vedlikeholdsbehandling avbrytes og det er behov for ny oppstart av behandling, anbefales ikke re-induksjonsbehandling (se pkt. 4.8). I slike tilfeller bør Zessly gis som en enkeltdose etterfulgt av vedlikeholdsbehandling i henhold til anbefalingene beskrevet ovenfor.

Spesielle populasjoner

Eldre

Spesifikke studier på infliksimab hos eldre pasienter er ikke gjort. Ingen store aldersrelaterte forskjeller i clearance eller distribusjonsvolum ble observert i kliniske studier. Ingen dosejustering er nødvendig (se pkt. 5.2). For mer informasjon om sikkerhet ved bruk av infliksimab til eldre, (se pkt. 4.4 og 4.8).

Nedsatt nyre- og/eller leverfunksjon

Zessly er ikke undersøkt i disse pasientpopulasjonene. Ingen doseanbefalinger kan gis (se pkt. 5.2).

Pediatrisk populasjon

Crohns sykdom (6 til 17 år)

5 mg/kg gitt som en intravenøs infusjon etterfulgt av ytterligere infusjoner med doser på 5 mg/kg, 2 og 6 uker etter den første infusjonen, deretter hver 8. uke. Tilgjengelige data støtter ikke videre infliksimabbehandling hos barn og ungdom som ikke responderer innen de første 10 behandlingsukene (se pkt. 5.1).

Noen pasienter kan ha behov for et kortere doseringsintervall for å opprettholde klinisk nytte, mens for andre kan et lengre doseringsintervall være tilstrekkelig. Pasienter som har fått forkortet doseringsintervallet til mindre enn 8 uker kan ha en høyere risiko for bivirkninger. Fortsatt behandling med kortere intervall skal nøye vurderes hos de pasienter som ikke viser ytterligere terapeutisk nytte etter en endring i doseringsintervall.

Sikkerhet og effekt av infliksimab har ikke blitt undersøkt hos barn under 6 år med Crohns sykdom. Farmakokinetiske data tilgjengelig på det nåværende tidspunkt er beskrevet i pkt. 5.2, men ingen doseringsanbefalinger til barn under 6 år kan gis.

Ulcerøs kolitt (6–17 år)

5 mg/kg gitt som en intravenøs infusjon etterfulgt av ytterligere infusjoner med doser på 5 mg/kg, 2 og 6 uker etter den første infusjonen, deretter hver 8. uke. Tilgjengelige data støtter ikke videre infliksimabbehandling hos pediatriske pasienter som ikke responderer innen de første 8 behandlingsukene (se pkt. 5.1).

Sikkerhet og effekt av infliksimab hos barn under 6 år med ulcerøs kolitt har ikke blitt undersøkt. Farmakokinetiske data tilgjengelig på det nåværende tidspunkt er beskrevet i pkt. 5.2, men ingen doseringsanbefalinger til barn under 6 år kan gis.

Psoriasis

Sikkerhet og effekt av infliksimab hos barn og ungdom under 18 år ved indikasjonen psoriasis er ikke fastslått. Data tilgjengelig på det nåværende tidspunkt er beskrevet i pkt. 5.2, men ingen doseringsanbefalinger kan gis.

Juvenil idiopatisk artritt, psoriasisartritt og ankyloserende spondylitt

Sikkerhet og effekt av infliksimab hos barn og ungdom under 18 år ved indikasjonene juvenil idiopatisk artritt, psoriasisartritt og ankyloserende spondylitt er ikke fastslått. Data tilgjengelig på det nåværende tidspunkt er beskrevet i pkt. 5.2, men ingen doseringsanbefalinger kan gis.

Juvenil revmatoid artritt

Sikkerhet og effekt av infliksimab hos barn og ungdom under 18 år ved indikasjonen juvenil revmatoid artritt er ikke fastslått. Nåværende tilgjengelige data er beskrevet i pkt. 4.8 og 5.2, men ingen doseringsanbefalinger kan gis.

Administrasjonsmåte

Zessly skal administreres intravenøst over en 2-timers periode. Alle pasienter som får Zessly må observeres i minst 1–2 timer etter infusjonen med tanke på akutte infusjonsrelaterte reaksjoner. Utstyr for akuttbehandling slik som adrenalin, antihistaminer, kortikosteroider og utstyr for kunstig åndedrett må være tilgjengelig. Pasientene kan forhåndsbehandles med f.eks. et antihistamin, hydrokortison og/eller paracetamol og infusjonshastigheten kan senkes for å redusere risikoen for infusjonsrelaterte reaksjoner, spesielt hvis infusjonsrelaterte reaksjoner har inntruffet tidligere (se pkt. 4.4).

Kortere infusjoner for alle indikasjoner hos voksne

Hos nøye utvalgte voksne pasienter som har tolerert minst 3 innledende 2-timers infusjoner med Zessly (induksjonsfase) og som får vedlikeholdsbehandling, kan man vurdere å administrere de påfølgende infusjonene over en periode på ikke mindre enn 1 time. Hvis en infusjonsreaksjon inntreffer i forbindelse med en kortere infusjon, kan en langsommere infusjonshastighet vurderes for fremtidige infusjoner dersom behandlingen skal fortsette. Kortere infusjoner ved doser > 6 mg/kg er ikke undersøkt (se pkt. 4.8).

For instruksjoner vedrørende tilberedning og administrering, se pkt. 6.6.

4.3 Kontraindikasjoner

Hypersensitivitet overfor virkestoffet, overfor andre murine proteiner eller overfor noen av hjelpestoffene listet opp i pkt. 6.1.

Pasienter med tuberkulose eller andre alvorlige infeksjoner som sepsis, abscesser og opportunistiske infeksjoner (se pkt. 4.4).

Pasienter med moderat eller alvorlig hjertesvikt (NYHA, klasse III/IV) (se pkt. 4.4 og 4.8).

4.4 Advarsler og forsiktighetsregler

Sporbarhet

For å forbedre sporbarheten til biologiske legemidler skal navn og batchnummer til det administrerte legemidlet protokollføres.

Infusjonsreaksjoner og hypersensitivitet

Infliksimab har vært forbundet med akutte infusjonsrelaterte reaksjoner, inkludert anafylaktisk sjokk og forsinkede hypersensitivitetsreaksjoner (se pkt. 4.8).

Akutte infusjonsreaksjoner, inkludert anafylaktiske reaksjoner, kan utvikles under (i løpet av sekunder) eller innen få timer etter infusjon. Dersom akutte infusjonsreaksjoner inntreffer skal infusjonen umiddelbart avbrytes. Utstyr for akuttbehandling slik som adrenalin, antihistaminer, kortikosteroider og utstyr for kunstig åndedrett må være tilgjengelig. Pasientene kan forhåndsbehandles med f.eks. et antihistamin, hydrokortison og/eller paracetamol for å motvirke milde og forbigående reaksjoner.

Antistoffer mot infliksimab kan utvikles og har vært forbundet med en økt frekvens av infusjonsreaksjoner. En liten andel av infusjonsreaksjonene var alvorlige allergiske reaksjoner. Det er også sett en sammenheng mellom utvikling av antistoffer mot infliksimab og redusert varighet av respons. Samtidig administrering av immunmodulerende legemidler har vært forbundet med lavere forekomst av antistoffer mot infliksimab og en redusert frekvens av infusjonsreaksjoner. Effekten av samtidig immunmodulerende behandling var mer uttalt hos pasienter behandlet episodisk enn hos pasienter som fikk vedlikeholdsbehandling. Pasienter som slutter med immunsuppressiva før eller under infliksimabbehandling, har større risiko for å utvikle disse antistoffene. Antistoffer mot infliksimab kan ikke alltid detekteres i serumprøver. Dersom alvorlige reaksjoner oppstår, må symptomatisk behandling gis og ingen flere Zesslyinfusjoner må gis (se pkt. 4.8).

Forsinkede hypersensitivitetsreaksjoner er blitt rapportert i kliniske studier. Tilgjengelige data antyder en økt risiko for forsinket hypersensitivitet ved økende lengde på infliksimaboppholdet. Pasienter må rådes til å umiddelbart søke medisinsk hjelp dersom de opplever noen forsinkede bivirkninger (se pkt. 4.8). Dersom pasienter behandles på nytt etter en lengre periode må de nøye overvåkes for tegn og symptomer på forsinket hypersensitivitetsreaksjon.

Infeksjoner

Pasienter må monitoreres nøye for infeksjoner inkludert tuberkulose før, under og etter behandling med Zessly. Siden eliminasjonen av infliksimab kan ta opp til seks måneder, bør monitoreringen fortsette gjennom hele denne perioden. Videre behandling med Zessly skal ikke gis dersom en pasient utvikler en alvorlig infeksjon eller sepsis.

Forsiktighet må utvises når det vurderes å gi Zessly til pasienter med kronisk infeksjon eller som har hatt tilbakevendende infeksjoner, inkludert samtidig immunsuppressiv behandling. Pasientene skal når det er hensiktsmessig rådes til å unngå å utsette seg for potensielle risikofaktorer for infeksjon.

Tumornekrosefaktor alfa (TNF_α) medierer inflammasjon og modulerer cellulære immunresponser. Eksperimentelle data viser at TNF_α er viktig for å bekjempe intracellulære infeksjoner. Klinisk erfaring viser at hos noen pasienter som behandles med infliksimab er pasientens eget forsvar mot infeksjoner nedsatt.

Man bør være oppmerksom på at hemming av TNF_α kan maskere symptomer på infeksjoner slik som feber. Tidlig gjenkjennelse av et atypisk klinisk forløp for alvorlige infeksjoner og for typiske kliniske forløp for sjeldne og uvanlige infeksjoner er kritisk for å redusere forsinkelse av diagnostisering og behandling.

Pasienter som får TNF -hemmere er mer mottagelige for alvorlige infeksjoner.

Tuberkulose, bakterielle infeksjoner, inkludert sepsis og pneumoni, invasive soppinfeksjoner, virale infeksjoner og andre opportunistiske infeksjoner er sett hos pasienter behandlet med infliksimab. Noen av disse infeksjonene har vært dødelige; de mest frekvent rapporterte opportunistiske infeksjonene med en mortalitetsrate på $> 5\%$ inkluderer pneumocystose, kandidose, listeriose og aspergillose.

Pasienter som utvikler en ny infeksjon under behandling med Zessly skal overvåkes nøye og gjennomgå en fullstendig diagnostisk evaluering. Administrering av Zessly skal seponeres dersom pasienten utvikler en ny alvorlig infeksjon eller sepsis, og passende antimikrobiell eller antifungal behandling skal påbegynnes inntil infeksjonen er under kontroll.

Tuberkulose

Det har vært rapporter på aktiv tuberkulose hos pasienter behandlet med infliksimab. Man bør være oppmerksom på at hovedandelen av disse rapportene var ekstrapulmonal tuberkulose, beskrevet som enten lokal eller disseminert sykdom.

Før oppstart av behandling med Zessly skal alle pasienter undersøkes for både aktiv og inaktiv ("latent") tuberkulose. Denne undersøkelsen skal inneholde en detaljert anamnese med tidligere forekomst av tuberkulose eller mulig tidligere kontakt med tuberkulose og tidligere og/eller pågående immunsuppressiv behandling. Passende screeningtester (f.eks. tuberkulintest, røntgen av lungene og/eller Interferon Gamma Release Assay), bør utføres på alle pasienter (lokale retningslinjer kan benyttes). Det anbefales at gjennomføringen av disse testene noteres i pasientkortet. Forskrivere påminnes risikoen for falsk negativ tuberkulintest, spesielt hos pasienter som er alvorlig syke eller immunsupprimerte.

Dersom aktiv tuberkulose diagnostiseres, må ikke behandling med Zessly startes opp (se pkt. 4.3).

Dersom man mistenker latent tuberkulose, bør en lege med ekspertise i tuberkulosebehandling konsulteres. I alle situasjoner beskrevet under skal nytte/risiko-forholdet ved Zesslybehandling vurderes svært nøye.

Dersom inaktiv ("latent") tuberkulose diagnostiseres skal behandling mot latent tuberkulose startes i henhold til lokale retningslinjer før oppstart av Zessly.

Hos pasienter som har flere eller signifikante risikofaktorer for tuberkulose og som har negativ test for latent tuberkulose, bør anti-tuberkulosebehandling overveies før oppstart av Zessly.

Bruk av anti-tuberkulosebehandling bør også vurderes før oppstart av Zessly hos pasienter som tidligere har hatt latent eller aktiv tuberkulose og hvor adekvat behandling ikke kan bekreftes.

Noen tilfeller av aktiv tuberkulose er blitt rapportert hos pasienter behandlet med infliximab under og etter behandling mot latent tuberkulose.

Alle pasienter skal informeres om å søke medisinsk hjelp dersom tegn/symptomer på tuberkulose (f.eks. vedvarende hoste, tæring/vekttap, mild feber) oppstår under eller etter behandling med Zessly.

Invasive soppinfeksjoner

Hos pasienter behandlet med Zessly som utvikler en alvorlig systemisk sykdom kan man mistenke en invasiv soppinfeksjon slik som aspergillose, candidiasis, pneumocystose, histoplasmose, coccidioidomykose eller blastomykose, og en lege med ekspertise innen diagnose og behandling av invasive soppinfeksjoner bør konsulteres i en tidlig fase ved utredning av disse pasientene. Invasive soppinfeksjoner kan heller opptre som disseminerte enn lokaliserte tilstander, og antigen- og antistofftesting kan være negativ hos noen pasienter med aktiv sykdom. Hensiktsmessig empirisk antifungal behandling bør vurderes samtidig som diagnostisk utredning gjennomføres, i det man tar hensyn til både risikoen for alvorlige soppinfeksjoner og risikoen ved antifungal behandling.

For pasienter som har bodd eller reist i områder hvor invasive soppinfeksjoner slik som histoplasmose, coccidioidomykose eller blastomykose er endemiske, bør fordeler og risiko ved Zesslybehandling vurderes nøye før man innleder behandling med Zessly.

Fistulerende Crohns sykdom

Hos pasienter med fistulerende Crohns sykdom med akutte suppurative fistler skal ikke Zesslybehandling initieres før en kilde til mulig infeksjon, spesielt abscess, er utelukket (se pkt. 4.3).

Reaktivering av hepatitt B (HBV)

Reaktivering av hepatitt B har forekommet hos pasienter som var kroniske bærere av dette viruset mens de fikk en TNF-antagonist, inkludert infliximab. Noen tilfeller har hatt dødelig utfall.

Pasienter skal testes for hepatitt B-virus (HBV-infeksjon) før oppstart med Zesslybehandling. For pasienter som tester positivt på HBV-infeksjon anbefales det at de henvises til konsultasjon med lege

med ekspertise på behandling av hepatitt B. Bærere av HBV som har behov for Zesslybehandling, skal overvåkes nøye for tegn og symptomer på aktiv HBV-infeksjon under behandlingen og i flere måneder etter avsluttet behandling. Det finnes ikke tilstrekkelige data på behandling av pasienter som er bærere av HBV med antivirale legemidler i kombinasjon med TNF-antagonistbehandling for å hindre HBV-reakivering. Hos pasienter som utvikler HBV-reakivering, skal Zessly seponeres og effektiv antiviral behandling med egnet støttebehandling skal igangsettes.

Tilstander i lever og galleveier

Tilfeller av gulsott og ikke-infeksiøs hepatitt, noen med tegn på autoimmun hepatitt er sett etter markedsføring av infliksimab. Isolerte tilfeller av leversvikt som resulterte i levertransplantasjon eller død har forekommet. Pasienter med symptomer eller tegn på leverdysfunksjon skal undersøkes for tegn på leverskade. Dersom pasienten utvikler gulsott og/eller ALAT-økning ≥ 5 ganger den øvre normalgrensen, skal Zessly seponeres og en grundig undersøkelse gjennomføres.

Samtidig administrering av TNF $_{\alpha}$ -hemmer og anakinra

Alvorlige infeksjoner og nøyтроpeni ble sett i kliniske studier ved samtidig bruk av anakinra og et annet TNF $_{\alpha}$ -hemmende legemiddel, etanercept, uten ytterligere klinisk nytte sammenlignet med etanercept alene. På grunn av typen bivirkninger sett ved kombinasjonsbehandling med etanercept og anakinra, kan lignende toksisitet også resultere fra kombinasjonen av anakinra og andre legemidler som hemmer TNF $_{\alpha}$. Kombinasjonen av Zessly og anakinra er derfor ikke anbefalt.

Samtidig administrering av TNF $_{\alpha}$ -hemmer og abatacept

I kliniske studier har samtidig administrering av TNF-antagonister og abatacept vært assosiert med en økt risiko for infeksjoner, inkludert alvorlige infeksjoner sammenlignet med TNF-antagonister alene, uten økt klinisk nytte. Kombinasjonen av Zessly og abatacept er ikke anbefalt.

Samtidig behandling med andre biologiske legemidler

Det er begrenset informasjon om samtidig bruk av infliksimab med andre biologiske legemidler som brukes til å behandle de samme sykdommene som infliksimab. Samtidig bruk av infliksimab og disse biologiske legemidlene anbefales ikke på grunn av muligheten for økt risiko for infeksjoner, og andre potensielle farmakologiske interaksjoner.

Bytte mellom biologiske DMARDs

Forsiktighet bør utvises og pasienter skal fortsatt monitoreres ved bytte fra en biologisk behandling til en annen, ettersom overlappende biologisk aktivitet kan videre øke risikoen for bivirkninger, inkludert infeksjon.

Vaksinasjoner

Det anbefales at pasienter, hvis mulig, fullfører alle vaksinasjoner i henhold til gjeldende retningslinjer for vaksinasjon før behandling med infliksimab innledes. Pasienter som behandles med infliksimab, kan vaksineres under behandlingen, men ikke med levende vaksiner (se pkt. 4.5 og 4.6).

I en undergruppe av 90 voksne pasienter med revmatoid artritt fra studie 2 ga en tilsvarende andel av pasienter i hver behandlingsgruppe (metotreksat pluss: placebo [n = 17], 3 mg/kg [n = 27] eller 6 mg/kg infliksimab [n = 46]) en effektiv dobbel økning i titer for polyvalent pneumokokkvaksine, noe som indikerer at infliksimab ikke påvirker T-celleuavhengig humoral immunrespons. Men det finnes studier fra publisert litteratur på ulike indikasjoner (f.eks. reumatoid artritt, psoriasis, Crohns sykdom) som tyder på at ikke-levende vaksinasjoner som gis sammen med anti-TNF-behandlinger, inkludert infliksimab, kan fremkalle lavere immunrespons enn i pasienter som ikke har fått anti-TNF-behandling.

Levende vaksiner/terapeutisk behandling med infeksjose agenser

Det foreligger begrenset mengde data for respons på vaksinasjon med levende vaksiner eller på den sekundære overføringen av infeksjon med levende vaksiner hos pasienter som får anti-TNF-behandling. Bruk av levende vaksiner kan resultere i kliniske infeksjoner, inkludert systemiske infeksjoner. Det er ikke anbefalt å gi levende vaksiner samtidig med Zessly.

Spedbarn eksponert *in utero*

Det er rapportert om dødelig utgang av systemisk Bacillus Calmette-Guérin (BCG)-infeksjon, etter administrering av BCG-vaksine etter fødsel, hos spedbarn som ble eksponert for infliksimab *in utero*. Det er anbefalt å vente 12 måneder etter fødsel før administrering av levende vaksiner til spedbarn som ble eksponert for infliksimab *in utero*. Administrering av levende vaksine ved et tidligere tidspunkt kan vurderes dersom det finnes en klar klinisk fordel for det individuelle barnet og hvis infliximab ikke kan påvises i serum hos barnet, eller dersom administreringen av infliximab var begrenset til det første trimester av svangerskapet (se pkt. 4.6).

Spedbarn eksponert via brystmelk

Administrering av levende vaksine til et ammende spedbarn samtidig som moren behandles med infliksimab anbefales ikke, med mindre serumnivåer av infliksimab hos spedbarnet ikke er påviselige (se pkt. 4.6).

Terapeutisk behandling med infeksjose agenser

Terapeutisk behandling med infeksjose agenser som levende, svekkede bakterier (f. eks. instillasjon av tuberkulosevaksine i urinblære til behandling av kreft) kan resultere i kliniske infeksjoner, inkludert systemiske infeksjoner. Terapeutisk behandling med infeksjose agenser samtidig med Zessly-behandling er ikke anbefalt.

Autoimmune prosesser

Den relative mangelen av TNF_α forårsaket av anti-TNF-behandling kan resultere i starten på en autoimmuniseringsprosess. Hvis en pasient utvikler symptomer som indikerer et lupuslignende syndrom etter behandling med Zessly, og utvikler antistoffer mot dobbelttrådet DNA, må videre behandling med Zessly ikke gis (se pkt. 4.8).

Nevrologiske tilstander

Bruk av TNF-hemmende legemidler, inkludert infliksimab, har vært forbundet med tilfeller av debut eller forverring av kliniske symptomer og/eller radiografiske tegn på demyeliniserende sykdommer i sentralnervesystemet, inkludert multippel sklerose, og perifere demyeliniserende sykdommer, inkludert Guillain-Barrés syndrom. Hos pasienter med allerede eksisterende eller nylig inntruffet debut av demyeliniserende sykdommer, skal nytte og risiko av anti-TNF-behandling vurderes nøye før oppstart av Zessly-behandling. Seponering av Zessly bør vurderes dersom noen av disse sykdommene oppstår.

Maligniteter og lymfoproliferative sykdommer

I de kontrollerte delene av kliniske studier med TNF-hemmende legemidler er det observert flere tilfeller av maligniteter inkludert lymfom blant pasienter som fikk en TNF-hemmer sammenlignet med kontrollpasienter. I kliniske studier med infliksimab var antall tilfeller av lymfom hos pasienter behandlet med infliksimab (ved alle godkjente indikasjoner) høyere enn forventet ellers i befolkningen, men forekomsten av lymfom var sjelden. Etter markedsføring er det blitt rapportert tilfeller med leukemi hos pasienter behandlet med en TNF-antagonist. Det er i utgangspunktet en økt risiko for lymfom og leukemi hos revmatoid artrittpasienter med mangeårig, svært aktiv inflammatorisk sykdom, noe som kompliserer estimering av risiko.

I en eksplorativ klinisk studie hvor bruken av infliksimab hos pasienter med moderat til alvorlig kronisk obstruktiv lungesykdom (KOLS) ble evaluert, ble det rapportert flere maligniteter hos pasienter behandlet med infliksimab sammenlignet med kontrollpasienter. Alle pasientene hadde vært storryktere. Forsiktighet må utvises ved vurdering av behandling av pasienter med økt risiko for maligniteter på grunn av storryking.

Med dagens kunnskap kan en risiko for utvikling av lymfomer eller andre maligniteter hos pasienter behandlet med TNF-hemmende legemidler ikke utelukkes (se pkt. 4.8). Forsiktighet må utvises ved vurdering av TNF-hemmende behandling til pasienter med tidligere malignitet eller ved vurdering av fortsatt behandling av pasienter som utvikler malignitet.

Forsiktighet skal også utvises hos pasienter med psoriasis og med ekstensiv immunsuppressiv behandling eller forlenget PUVA-behandling i anamnesen.

Etter markedsføring er det blitt rapportert maligniteter (noen fatale) hos barn, tenåringer og unge voksne (opp til 22 år) behandlet med TNF-hemmere inkludert infliksimab (oppstart av behandling $\leq$ 18 år). Omtrent halvparten av tilfellene var lymfomer. De andre tilfellene representerte mange forskjellige maligniteter og inkluderte sjeldne maligniteter som vanligvis er blitt assosiert med immunsuppresjon. En risiko for utvikling av maligniteter hos pasienter behandlet med TNF-hemmere kan ikke utelukkes.

Tilfeller av hepatosplenisk T-cellelymfom (HSTCL) er rapportert etter markedsføring hos pasienter behandlet med TNF-hemmere inkludert infliksimab. Denne sjeldne typen T-cellelymfom har et veldig aggressivt sykdomsforløp og er vanligvis dødelig. Nesten alle pasientene hadde fått behandling med AZA eller 6-MP samtidig med eller rett før en TNF-hemmer. De aller fleste tilfellene med infliksimab inntraff hos pasienter med Crohns sykdom eller ulcerøs kolitt, og flertallet av disse ble rapportert hos ungdom eller unge voksne menn. Den potensielle risikoen med kombinasjonen av AZA eller 6-MP og Zessly bør overveies nøye. Risiko for å utvikle hepatosplenisk T-cellelymfom hos pasienter som behandles med infliksimab kan ikke utelukkes (se pkt. 4.8).

Melanom og Merkelcellekarsinom er blitt rapportert hos pasienter behandlet med TNF-hemmere, inkludert infliksimab (se pkt. 4.8). Regelmessig hudundersøkelse er anbefalt, spesielt for pasienter som har risikofaktorer for hudkreft.

I en populasjonsbasert retrospektiv kohortstudie med data fra svenske folkehelseregistre ble det oppdaget en økt forekomst av livmorhalskreft hos kvinner med revmatoid artritt behandlet med infliksimab, sammenlignet med pasienter som ikke var behandlet med biologiske legemidler eller befolkningen generelt, inkludert de over 60 år. Regelmessig screening bør opprettholdes hos kvinner som behandles med Zessly, inkludert de over 60 år.

Alle pasienter med ulcerøs kolitt som har økt risiko for dysplasi eller tykktarmskreft (f. eks. pasienter med mangeårig ulcerøs kolitt eller primær skleroserende kolangitt), eller som har hatt dysplasi eller tykktarmskreft, bør undersøkes for dysplasi med jevne mellomrom før behandling og gjennom hele sykdomsforløpet. Denne undersøkelsen bør inkludere koloskopi og biopsi ifølge lokale retningslinjer. Nåværende data indikerer ikke at infliksimabbehandling påvirker risikoen for å utvikle dysplasi eller tykktarmskreft.

Ettersom muligheten for økt risiko for utvikling av kreft hos pasienter med nydiagnostisert dysplasi behandlet med infliksimab ikke er kjent, bør nytte og risiko av fortsatt behandling for hver pasient vurderes nøye av legen.

Hjertesvikt

Zessly bør brukes med forsiktighet hos pasienter med mild hjertesvikt (NYHA klasse I/II). Pasienter bør monitoreres nøye og behandling med Zessly skal ikke fortsette hos pasienter som utvikler nye eller forverrede symptomer på hjertesvikt (se pkt. 4.3 og 4.8).

Hematologiske reaksjoner

Det er blitt rapportert pancytopeni, leukopeni, nøytropeni og trombocytopeni hos pasienter behandlet med TNF-hemmere, inkludert infliksimab. Alle pasienter bør anbefales å søke øyeblikkelig medisinsk hjelp dersom de utvikler tegn og symptomer på bloddyskrasier (f. eks. vedvarende feber, blåmerker, blødning, blekhet). Hos pasienter med bekreftede signifikante hematologiske unormaliteter skal seponering av Zessly vurderes.

Annet

Det foreligger begrenset sikkerhetserfaring med infliksimabbehandling hos pasienter som er blitt operert, inkludert artroplastikk. Den lange halveringstiden til infliksimab bør tas i betraktning dersom kirurgi er planlagt. En pasient som trenger kirurgi mens han/hun behandles med Zessly bør monitoreres nøye for infeksjoner, og passende tiltak bør iverksettes.

Manglende respons på behandling av Crohns sykdom kan indikere en vedvarende fibrotisk striktur som kan kreve kirurgisk behandling. Det finnes ingen holdepunkter for at infliksimab forverrer eller gir fibrotiske strikturer.

Spesielle populasjoner

Eldre

Forekomsten av alvorlige infeksjoner hos pasienter på 65 år eller eldre som ble behandlet med infliksimab var høyere enn hos dem som var yngre enn 65 år. Noen av disse hadde en fatal utgang. Spesiell oppmerksomhet angående risikoen for infeksjon bør utvises når man behandler eldre pasienter (se pkt. 4.8).

Pediatrik populasjon

Infeksjoner

I kliniske studier er infeksjoner rapportert hos en høyere andel av pediatriske pasienter sammenlignet med voksne pasienter (se pkt. 4.8).

Vaksinasjoner

Det anbefales at pediatriske pasienter, hvis mulig, fullfører alle vaksinasjoner i henhold til gjeldende retningslinjer for vaksinasjon, før behandling med Zessly innledes. Pediatriske pasienter som behandles med infliksimab, kan vaksineres under behandlingen, men ikke med levende vaksiner (se pkt. 4.5 og 4.6).

Maligniteter og lymfoproliferative sykdommer

Maligniteter, deriblant noen fatale, er rapportert hos barn, ungdom og unge voksne (opp til 22 års alder) som er behandlet med TNF-hemmere (behandlingsstart $\leq$ 18 års alder), inkludert infliksimab brukt etter markedsføring. Omtrent halvparten av tilfellene var lymfomer. De øvrige tilfellene representerte en rekke forskjellige maligniteter og inkluderte sjeldne maligniteter som vanligvis forbindes med immunsuppresjon. En risiko for utvikling av maligniteter hos barn og ungdom som behandles med TNF-hemmere kan ikke utelukkes.

Tilfeller av hepatosplenisk T-cellelymfom er rapportert etter markedsføring hos pasienter behandlet med TNF-hemmere, inkludert infliksimab. Denne sjeldne typen T-cellelymfom har et svært aggressivt sykdomsforløp og er vanligvis dødelig. Nesten alle pasientene hadde fått behandling med AZA eller 6-MP samtidig med eller rett før en TNF-hemmer. De aller fleste tilfellene med infliksimab har forekommet hos pasienter med Crohns sykdom eller ulcerøs kolitt, og flertallet av disse ble rapportert

hos ungdom eller unge voksne menn. Potensiell risiko ved kombinasjonen azatioprin eller 6-merkaptopurin og Zessly bør overveies nøye. Risiko for å utvikle hepatosplenisk T-cellelymfom hos pasienter som behandles med infliksimab kan ikke utelukkes (se pkt. 4.8).

Natriuminnhold

Zessly inneholder mindre enn 1 mmol natrium (23 mg) i hver doseenheter, og er så godt som «natriumfritt».

Zessly blir imidlertid fortynnet med natriumklorid 9 mg/ml (0,9 %) injeksjonsvæske, oppløsning. Dette bør tas i betraktning hos pasienter som står på en natriumkontrollert diett (se pkt. 6.6).

4.5 Interaksjon med andre legemidler og andre former for interaksjon

Ingen interaksjonsstudier er blitt utført.

Hos pasienter med revmatoid artritt, psoriasisartritt og Crohns sykdom finnes det indikasjoner på at samtidig behandling med metotreksat og andre immunmodulerende midler reduserer dannelsen av antistoffer mot infliksimab og øker plasmakonsentrasjonen av infliksimab. Resultatene er imidlertid usikre på grunn av svakheter i metodene brukt til serumanalyse av infliksimab og antistoffer mot infliksimab.

Kortikosteroider synes ikke å påvirke farmakokinetikken til infliksimab i noen klinisk relevant grad.

Kombinasjonen av Zessly med andre biologiske legemidler brukt for å behandle samme sykdommer som Zessly, inkludert anakinra og abatacept, er ikke anbefalt (se pkt. 4.4).

Det anbefales at levende vaksiner ikke gis samtidig med Zessly. Det anbefales også å vente 12 måneder etter fødsel før levende vaksiner gis til spedbarn som ble eksponert for infliksimab *in utero*. Administrering av levende vaksiner ved et tidligere tidspunkt kan vurderes dersom det finnes en klar klinisk fordel for det individuelle barnet og hvis infliximab ikke kan påvises i serum hos barnet, eller dersom administreringen av infliximab var begrenset til det første trimester av svangerskapet (se pkt. 4.4).

Administrering av levende vaksiner til et ammende spedbarn samtidig som moren behandles med infliksimab anbefales ikke, med mindre serumnivåer av infliksimab hos spedbarnet ikke er påviselige (se pkt. 4.4 og 4.6).

Terapeutisk behandling med infeksjøs agenser samtidig med Zesslybehandling er ikke anbefalt (se pkt. 4.4).

4.6 Fertilitet, graviditet og amming

Fertile kvinner

Kvinner i fertil alder bør vurdere bruk av sikker prevensjon for å forhindre graviditet og fortsette bruk av dette i minst 6 måneder etter siste behandling med Zessly.

Graviditet

En moderat mengde data fra prospektivt samlede graviditeter som resulterte i levende fødsel med kjent utfall og som ble eksponert for infliksimab, inkludert omtrent 1100 eksponert for infliksimab i løpet av det første trimesteret, indikerer ingen økning i hyppigheten av misdannelser hos de nyfødte.

Basert på en observasjonsstudie fra Nord-Europa, ble en økt risiko (OR, 95 % KI; p-verdi) for keisersnitt (1,50; 1,14–1,96; p = 0,0032), prematur fødsel (1,48; 1,05–2,09; p = 0,024), liten vekst basert på gestasjonsalder (2,79; 1,54–5,04; p = 0,0007) og lav fødselsvekt (2,03; 1,41–2,94; p = 0,0002) observert hos kvinner som ble eksponert for infliksimab under graviditeten (med eller uten

immunmodulerende midler/kortikosteroider, 270 graviditeter), sammenlignet med kvinner kun eksponert for immunmodulerende midler og/eller kortikosteroider (6460 graviditeter). Den potensielle medvirkningen av eksponering for infliksimab og/eller alvorlighetsgraden av underliggende sykdom på disse utfallene er uklar.

På grunn av den hemmende effekten på TNF_{α} er det mulig at administrering av infliksimab under graviditet kan påvirke normale immunresponser hos nyfødte barn. I en studie av utviklingstoksisitet utført på mus, hvor et analogt antistoff som selektivt hemmer den funksjonelle aktiviteten av muse- TNF_{α} ble brukt, var det ingen indikasjoner på maternell toksisitet, embryotoksisitet eller teratogenitet (se pkt. 5.3).

Den tilgjengelige kliniske erfaringen er begrenset. Infliksimab skal kun brukes under graviditet dersom det er klart nødvendig.

Infliksimab passerer over i placenta og har vært påvist i serum hos spedbarn opp til 12 måneder etter fødsel. Etter eksponering for infliksimab *in utero* kan spedbarn ha en høyere risiko for infeksjon, inkludert alvorlig systemisk infeksjon som kan bli fatal. Administrering av levende vaksiner (f.eks. BCG-vaksine) til spedbarn som har vært eksponert for infliksimab *in utero* er ikke anbefalt før 12 måneder etter fødsel (se pkt. 4.4 og 4.5). Administrering av levende vaksiner ved et tidligere tidspunkt kan vurderes dersom det finnes en klar klinisk fordel for det individuelle barnet og hvis infliximab ikke kan påvises i serum hos barnet, eller dersom administreringen av infliximab var begrenset til det første trimester av svangerskapet. Tilfeller av agranulocytose er også rapportert (se pkt. 4.8).

Amming

Begrensede data fra publisert litteratur indikerer at lave nivåer av infliksimab er påvist i morsmelk med konsentrasjoner opp til 5 % av mors serumnivå. Infliksimab er også påvist i serum hos spedbarn etter eksponering for infliksimab via brystmelk. Systemisk eksponering hos et ammende spedbarn er forventet å være lav fordi infliksimab i stor grad nedbrytes i mage-tarmkanalen. Administrering av levende vaksiner til et ammende spedbarn samtidig som moren behandles med infliksimab anbefales ikke, med mindre serumnivåer av infliksimab hos spedbarnet ikke er påviselige. Infliksimab kan vurderes for bruk under amming.

Fertilitet

Det finnes ikke tilstrekkelig preklinisk dokumentasjon til å trekke noen konklusjoner om effekt av infliksimab på fertilitet og generell reproduksjonsevne (se pkt. 5.3).

4.7 Påvirkning av evnen til å kjøre bil eller bruke maskiner

Zessly kan ha en mindre påvirkning på evnen til å kjøre bil eller bruke maskiner. Svimmelhet kan forekomme etter administrering av infliksimab (se pkt. 4.8).

4.8 Bivirkninger

Sammendrag av sikkerhetsprofilen

Øvre luftveisinfeksjoner var den vanligste bivirkningen rapportert i kliniske studier, med forekomst hos 25,3 % av pasientene behandlet med infliksimab sammenlignet med 16,5 % av pasientene i kontrollgrupper. De mest alvorlige bivirkningene forbundet med bruk av TNF -hemmere som er rapportert for infliksimab inkluderer hepatitt B-virusreakivering, kongestiv hjertesvikt, alvorlige infeksjoner (inkludert sepsis, opportunistiske infeksjoner og tuberkulose), serumsykdom (forsinket hypersensitivitetsreaksjon), hematologiske reaksjoner, systemisk lupus erythematosus / lupuslignende syndrom, demyeliniserende sykdommer, hepatobiliære hendelser, lymfom, hepatosplenisk T-cellelymfom, leukemi, Merkelcellekarsinom, melanom, pediatrik malignitet,

sarkoidose/sarkoidoselignende reaksjon, intestinal eller perianal absess (ved Crohns sykdom) og alvorlige infusjonsreaksjoner (se pkt. 4.4).

Bivirkningstabeller

Tabell 1 viser bivirkningene basert på erfaring fra kliniske studier samt bivirkninger rapportert etter markedsføring (noen med dødelig utfall). Innen hvert organklasser system er bivirkninger oppført etter frekvens ved bruk av følgende kategorier: svært vanlige ($\geq 1/10$), vanlige ($\geq 1/100$ til $< 1/10$), mindre vanlige ($\geq 1/1\ 000$ til $< 1/100$), sjeldne ($\geq 1/10\ 000$ til $< 1/1\ 000$), svært sjeldne ($< 1/10\ 000$), ikke kjent (kan ikke anslås utifra tilgjengelige data). Innenfor hver frekvensgruppering er bivirkninger presentert etter synkende alvorlighetsgrad.

Tabell 1
Bivirkninger i kliniske studier og erfaring etter markedsføring

<i>Infeksiøse og parasittære sykdommer</i>	
Svært vanlige:	Virusinfeksjon (f.eks. influensa, herpesvirusinfeksjon).
Vanlige:	Bakterielle infeksjoner (f.eks. sepsis, cellulitt, abscesser).
Mindre vanlige:	Tuberkulose, soppinfeksjoner (f.eks. kandidose, onykomykose).
Sjeldne:	Meningitt, opportunistiske infeksjoner (som invasive soppinfeksjoner, [pneumocystose, histoplasmose, aspergillose, koksidiomykose, kryptokokkose, blastomykose], bakterielle infeksjoner [atypisk mykobakteriell, listeriose, salmonellose] og virale infeksjoner [cytomegalovirus]), parasittinfeksjoner, reaktivering av hepatitt B.
Ikke kjent:	Gjennombruddsinfeksjon av vaksine (etter <i>in utero</i> eksponering for infliksimab)*
<i>Godartede, ondartede og uspesifiserte svulster (inkludert cyster og polyper)</i>	
Sjeldne:	Lymfom, non-Hodgkins lymfom, Hodgkins sykdom, leukemi, melanom, livmorhalskreft.
Ikke kjent:	Hepatosplenisk T-cellelymfom (hovedsakelig hos ungdom og unge voksne menn med Crohns sykdom eller ulcerøs kolitt), Merkel-cellekarsinom, Kaposi sarkom.
<i>Sykdommer i blod og lymfatiske organer</i>	
Vanlige:	Nøytropeni, leukopeni, anemi, lymfadenopati.
Mindre vanlige:	Trombocytopeni, lymfopeni, lymfocytose.
Sjeldne:	Agranulocytose (inkludert spedbarn som ble eksponert for infliksimab <i>in utero</i>), trombotisk trombocytopenisk purpura, pancytopeni, hemolytisk anemi, idiopatisk trombocytopenisk purpura.
<i>Forstyrrelser i immunsystemet</i>	
Vanlige:	Allergisk luftveissymptom.
Mindre vanlige:	Anafylaktisk reaksjon, lupuslignende syndrom, serumsyke eller serumsykelignende reaksjon.
Sjeldne:	Anafylaktisk sjokk, vaskulitt, sarkoidlignende reaksjon.
<i>Stoffskifte- og ernæringsbetingede sykdommer</i>	
Mindre vanlige:	Dyslipidemi
<i>Psykiatrisk lidelser</i>	
Vanlige:	Depresjon, insomni.
Mindre vanlige:	Amnesi, agitasjon, forvirring, somnolens, nervøsitet.
Sjeldne:	Apati.

<i>Nevrologiske sykdommer</i>	
Svært vanlige:	Hodepine.
Vanlige:	Vertigo, svimmelhet, hypoestesi, parestesi.
Mindre vanlige:	Krampeanfall, nevropatier.
Sjeldne:	Transvers myelitt, demyeliniserende sykdommer i sentralnervesystemet (multippel sklerose-lignende sykdom og optisk nevritt), perifere demyeliniserende sykdommer (slik som Guillain-Barrés syndrom, kronisk inflammatorisk demyeliniserende polyneuropati og multifokal motoneuropati).
Ikke kjent:	Cerebrovaskulære hendelser i nær tidsmessig tilknytning til infusjon.
<i>Øyesykdommer</i>	
Vanlige:	Konjunktivitt.
Mindre vanlige:	Keratitt, periorbitalt ødem, hordeolum.
Sjeldne:	Endoftalmitt.
Ikke kjent:	Forbigående synstap under eller innen 2 timer etter infusjon.
<i>Hjertesykdommer</i>	
Vanlige:	Takykardi, palpitasjon.
Mindre vanlige:	Hjertesvikt (ny eller forverret), arytmi, synkope, bradykardi.
Sjeldne:	Cyanose, perikardeffusjon.
Ikke kjent:	Myokardiskemi/myokardinfarkt
<i>Karsykdommer</i>	
Vanlige:	Hypotensjon, hypertensjon, ekkymoser, hetetokter, rødme.
Mindre vanlige:	Perifer iskemi, tromboflebitt, hematom.
Sjeldne:	Sirkulatorisk svikt, petekkier, vasospasmer.
<i>Sykdommer i respirasjonsorganer, thorax og mediastinum</i>	
Svært vanlige:	Infeksjon i øvre luftveier, sinusitt.
Vanlige:	Infeksjon i nedre luftveier (f. eks bronkitt, pneumoni), dyspné, epistakse.
Mindre vanlige:	Lungeødem, bronkospasmer, plevritt, plevræffusjon.
Sjeldne:	Interstitiell lungesykdom (inkludert raskt progredierende sykdom, lungefibrose og pneumonitt).
<i>Gastrointestinale sykdommer</i>	
Svært vanlige:	Magesmerter, kvalme.
Vanlige:	Gastrointestinal blødning, diaré, dyspepsi, gastroøsofageal refluks, forstoppelse.
Mindre vanlige:	Intestinal perforasjon, intestinal stenose, divertikulitt, pankreatitt, keilitt.
<i>Sykdommer i lever og galleveier</i>	
Vanlige:	Abnormal leverfunksjon, økte transaminaser.
Mindre vanlige:	Hepatitt, hepatocellulær skade, kolecystitt.
Sjeldne:	Autoimmun hepatitt, gulsott.
Ikke kjent:	Leversvikt.
<i>Hud- og underhudssykdommer</i>	
Vanlige:	Debut av eller forverret psoriasis, inkludert pustuløs psoriasis (hovedsakelig i håndflater og fotsåler), urtikaria, utslett, kløe, hyperhidrose, tørr hud, soppdermatitt, eksem, alopesi.
Mindre vanlige:	Bulløs erupsjon, seborré, rosacea, hudpapillom, hyperkeratose, unormal hudpigmentering.
Sjeldne:	Toksisk epidermal nekrolyse, Stevens-Johnsons syndrom, erythema multiforme, furunkulose, bulløs lineær IgA-dermatose (LABD), akutt generalisert eksantematøs pustulose (AGEP), lichenoid reaksjoner.
Ikke kjent:	Forverring av symptomer på dermatomyositt.

<i>Sykdommer i muskler, bindevev og skjelett</i>	Vanlige: Artralgi, myalgi, ryggmerter.
<i>Sykdommer i nyre- og urinveier</i>	Vanlige: Urinveisinfeksjon. Mindre vanlige: Pyelonefritt.
<i>Lidelser i kjønnsorganer og brystsykdommer</i>	Mindre vanlige: Vaginitt.
<i>Generell lidelser og reaksjoner på administrasjonsstedet</i>	Svært vanlige: Infusjonsrelatert reaksjon, smerte. Vanlige: Brystmerter, tretthet (fatigue), feber, reaksjon på injeksjonsstedet, frysninger, ødem. Mindre vanlige: Nedsatt sårheling. Sjeldne: Granulomatøs lesjon.
<i>Undersøkelser</i>	Mindre vanlige: Autoantistoff-positiv, vektoppgang ¹ . Sjeldne: Unormal komplementfaktor.

* inkludert bovin tuberkulose (systemisk BCG-infeksjon), se pkt. 4.4.

¹ Ved måned 12 i den kontrollerte perioden for kliniske studier hos voksne, på tvers av alle indikasjoner, var median vektøkning 3,50 kg for personer behandlet med infliksimab mot 3,00 kg for personer behandlet med placebo. Median vektøkning for indikasjoner for inflammatorisk tarmsykdom var 4,14 kg for personer behandlet med infliksimab mot 3,00 kg for personer behandlet med placebo. Median verktøkning for revmatologiske indikasjoner var 3,40 kg for personer behandlet med infliksimab mot 3,00 kg for personer behandlet med placebo.

Beskrivelse av utvalgte bivirkninger

Infusjonsrelaterte reaksjoner

En infusjonsrelatert reaksjon ble i kliniske studier definert som enhver uønsket medisinsk hendelse som forekommer i løpet av en infusjon eller innen 1 time etter en infusjon. I fase-III kliniske studier opplevde 18 % av de infliksimabbehandlede pasientene en infusjonsreaksjon, sammenlignet med 5 % av pasientene som ble gitt placebo. Generelt opplevde en høyere andel av pasientene som fikk infliksimab monoterapi en infusjonsrelatert reaksjon sammenlignet med pasienter som fikk infliksimab og samtidig behandling med immunmodulerende midler. Cirka 3 % av pasientene avbrøt behandling på grunn av infusjonsrelaterte reaksjoner og alle pasientene ble helbredet med eller uten medisinsk behandling. Av de infliksimabbehandlede pasientene som opplevde en infusjonsreaksjon i løpet av induksjonsperioden, frem til og med uke 6, opplevde 27 % en infusjonsreaksjon i løpet av vedlikeholdsperioden, uke 7 til og med uke 54. Av de pasientene som ikke opplevde en infusjonsreaksjon i løpet av induksjonsperioden, opplevde 9 % en infusjonsreaksjon i løpet av vedlikeholdsperioden.

I en klinisk studie hos pasienter med reumatoid artritt, skulle infusjoner administreres over en 2-timers periode for de første 3 infusjonene. Varigheten av påfølgende infusjoner kunne forkortes til ikke mindre enn 40 minutter hos pasienter som ikke hadde opplevd en alvorlig infusjonsreaksjon. I denne studien fikk 66 % av pasientene (686 av 1 040) minst én forkortet infusjon på 90 minutter eller kortere. 44 % av pasientene (454 av 1 040) fikk minst én forkortet infusjon på 60 minutter eller kortere. Av de infliksimabbehandlede pasientene som fikk minst en forkortet infusjon oppsto infusjonsrelaterte reaksjoner i 15 % av pasientene og alvorlige infusjonsreaksjoner hos 0,4 % av pasientene.

I en klinisk studie med pasienter med Crohns sykdom oppstod infusjonsrelaterte reaksjoner hos 16,6 % (27/163) av pasientene som fikk infliksimab monoterapi, hos 5 % (9/179) av pasientene som fikk infliksimab i kombinasjon med AZA og hos 5,6 % (9/161) av pasientene som fikk AZA monoterapi. En alvorlig infusjonsreaksjon (< 1 %) oppstod hos en pasient som fikk infliksimab monoterapi.

Erfaring etter markedsføring har vist at tilfeller av anafylaksilignende reaksjoner, inkludert laryngealt/faryngealt ødem og alvorlige bronkospasmer, og krampeanfoll har hatt sammenheng med administrering av infliksimab (se pkt. 4.4).

Tilfeller av forbigående synstap under eller innen 2 timer etter infliksimabinfusjon er blitt rapportert. Tilfeller (noen fatale) av myokardiskemi/-infarkt og arytmier er blitt rapportert, noen i tidsmessig nær tilknytning til infusjon av infliksimab. Cerebrovaskulære hendelser er også blitt rapportert i tidsmessig nær tilknytning til infusjon av infliksimab.

Infusjonsreaksjoner ved fornyet behandling med infliksimab

En klinisk studie med pasienter med moderat til alvorlig psoriasis ble designet for å undersøke effekt og sikkerhet av infliksimab ved langtids vedlikeholdsbehandling versus fornyet behandling med re-induksjonsbehandling (maksimalt fire infusjoner ved 0, 2, 6 og 14 uker) etter oppbluss av sykdomsaktivitet. Pasientene brukte ikke immunosupprimerende behandling samtidig. I gruppen med fornyet behandling opplevde 4 % av pasientene (8 av 219) alvorlige infusjonsreaksjoner versus < 1 % (1 av 222) i vedlikeholdsbehandlingsgruppen. Flesteparten av de alvorlige infusjonsreaksjonene oppstod under den andre infusjonen (uke 2). Tiden mellom den siste vedlikeholdsbehandlingsdosen og den første re-induksjonsdosen varierte fra 35 til 231 dager. Symptomer inkluderte, men var ikke begrenset til, dyspné, urtikaria, ansiktsødem og hypotensjon. I alle tilfellene ble infliksimab seponert og/eller annen behandling igangsatt med påfølgende fullstendig opphør av alle tegn og symptomer.

Forsinket hypersensitivitet

Forsinkede hypersensitivetsreaksjoner har vært mindre vanlig i kliniske studier, og de har forekommet etter infliksimabopphold på mindre enn 1 år. I psoriasisstudiene oppsto forsinkede hypersensitivetsreaksjoner tidlig i behandlingsforløpet. Tegn og symptomer inkluderte myalgi og/eller artralgi med feber og/eller utslett. Noen pasienter opplevde kløe, ødem i ansikt, hender eller leppe, dysfagi, urtikaria, sår hals og hodepine.

Data på forekomst av forsinkede hypersensitivetsreaksjoner etter infliksimabopphold på mer enn 1 år er utilstrekkelig, men begrensede data fra kliniske studier antyder en økt risiko for forsinket hypersensitivitet med økende lengde på infliksimaboppholdet (se pkt. 4.4).

I en 1-års klinisk studie hvor pasienter med Crohns sykdom ble gitt gjentatte infusjoner var forekomsten av serumsykelignende reaksjoner 2,4 %.

Immunogenitet

Pasienter som utviklet antistoffer mot infliksimab hadde en større risiko (cirka 2–3 ganger) for å utvikle infusjonsrelaterte reaksjoner. Bruk av immunosuppressive midler sammen med infliksimab så ut til å redusere frekvensen av infusjonsrelaterte reaksjoner.

I kliniske studier med engangsdoser og multippeldoser fra 1 til 20 mg/kg fant man antistoffer mot infliksimab hos 14 % av pasientene som hadde fått noen form for immunosuppressiv behandling og hos 24 % av pasientene som ikke hadde fått noen form for immunosuppressiv behandling. Hos pasienter med revmatoid artritt som fikk det anbefalte gjentatte behandlingsregimet i kombinasjon med metotreksat, utviklet 8 % av pasientene antistoffer mot infliksimab. Hos pasienter med psoriasisartritt som fikk 5 mg/kg med og uten metotreksat utviklet totalt 15 % av pasientene antistoffer (i utgangspunktet hadde 4 % av pasientene som fikk metotreksat og 26 % av pasientene som ikke fikk metotreksat utviklet antistoff). Hos pasienter med Crohns sykdom som fikk vedlikeholdsbehandling oppstod antistoffer mot infliksimab samlet hos 3,3 % av pasientene som fikk immunosuppressiva og hos 13,3 % av pasientene som ikke fikk immunosuppressiva. Forekomsten av antistoffer var 2–3 ganger høyere for pasienter behandlet episodisk. På grunn av metodesvakheter kunne en negativ test ikke utelukke tilstedeværelse av antistoffer mot infliksimab. Enkelte pasienter som utviklet høye titre av antistoffer mot infliksimab hadde tegn på redusert effekt. Hos psoriasispatienter behandlet med vedlikeholdsregime av infliksimab uten samtidig behandling med immunmodulerende midler, utviklet ca. 28 % antistoffer mot infliksimab (se pkt. 4.4: "Infusjonsreaksjoner og hypersensitivitet").

Infeksjoner

Tuberkulose, bakterieinfeksjoner, inkludert sepsis og lungebetennelse, invasive soppinfeksjoner, virale infeksjoner og andre opportunistiske infeksjoner er sett hos pasienter som får infliksimab. Noen av disse infeksjonene har vært dødelige; de mest frekvent rapporterte opportunistiske infeksjonene med en mortalitetsrate på > 5 % inkluderer pneumocystose, kandidose, listeriose og aspergillose (se pkt. 4.4).

I kliniske studier ble 36 % av de infliksimabbehandlede pasientene behandlet for infeksjoner, sammenlignet med 25 % av pasientene som fikk placebo.

I kliniske studier på revmatoid artritt var forekomsten av alvorlige infeksjoner, inkludert pneumoni, høyere blant pasienter behandlet med infliksimab pluss metotreksat sammenlignet med metotreksat alene, spesielt ved doser på 6 mg/kg eller høyere (se pkt. 4.4).

I spontane rapporter etter markedsføring er infeksjoner den mest vanlige alvorlige bivirkningen. Noen av disse tilfellene har resultert i et dødelig utfall. Nesten 50 % av rapporterte dødsfall har vært forbundet med infeksjoner. Tilfeller av tuberkulose, enkelte ganger dødelig, inkludert miliær tuberkulose og tuberkulose med ekstrapulmonal lokalisering har blitt rapportert (se pkt. 4.4).

Maligniteter og lymfoproliferative sykdommer

I kliniske studier med infliksimab hvor 5 780 pasienter ble behandlet, tilsvarende 5 494 pasientår, ble det observert 5 tilfeller av lymfom og 26 ikke-lymfome maligniteter sammenlignet med ingen lymfomer og 1 ikke-lymfom malignitet hos 1 600 placebobehandlede pasienter som representerer 941 pasientår.

Ved langtids sikkerhetsoppfølging av kliniske utprøvnings med infliksimab i opptil 5 år, tilsvarende 6 234 pasientår (3 210 pasienter), ble 5 tilfeller av lymfom og 38 tilfeller av ikke-lymfome maligniteter rapportert.

Tilfeller av maligniteter, inkludert lymfomer, er også rapportert etter markedsføring (se pkt. 4.4).

I en eksplorativ klinisk studie med pasienter med moderat til alvorlig KOLS som enten røkte eller hadde røkt, ble 157 voksne pasienter behandlet med infliksimab ved doser tilsvarende de som brukes ved revmatoid artritt og Crohns sykdom. Ni av disse pasientene utviklet maligniteter, inkludert 1 lymfom. Median varighet for oppfølging var 0,8 år (forekomst 5,7 % [95 % KI 2,65 %–10,6 %]). Det var én rapport på malignitet blant 77 kontrollpasienter (median varighet på oppfølging 0,8 år, forekomst 1,3 % [95 % KI 0,03 %–7 %]). Flertallet av malignitetene oppsto i lungene eller hodet og nakken.

I en populasjonsbasert retrospektiv kohortstudie ble det oppdaget en økt forekomst av livmorhalskreft hos kvinner med revmatoid artritt behandlet med infliksimab, sammenlignet med pasienter som ikke var behandlet med biologiske legemidler eller befolkningen generelt, inkludert de over 60 år (se pkt. 4.4).

I tillegg er tilfeller av hepatosplenisk T-cellelymfom blitt rapportert etter markedsføring hos pasienter behandlet med infliksimab. De aller fleste tilfeller oppsto hos pasienter med Crohns sykdom og ulcerøs kolitt, og flertallet av disse var ungdommer eller unge voksne menn (se pkt. 4.4).

Hjertesvikt

I en fase II-studie som hadde til hensikt å evaluere infliksimab ved kongestiv hjertesvikt, ble det sett høyere forekomst av dødsfall pga. forverring av hjertesvikt hos pasienter behandlet med infliksimab, spesielt hos de som ble behandlet med den høyere dosen på 10 mg/kg (dvs. to ganger den høyeste godkjente dose). I denne studien ble 150 pasienter med NYHA klasse III-IV (venstre ventrikel ejectivesfraksjon $\leq$ 35 %) behandlet med 3 infusjoner infliksimab på 5 mg/kg, 10 mg/kg eller placebo

i 6 uker. Ved uke 38 var det 9 dødsfall blant 101 pasienter behandlet med infliksimab (2 på 5 mg/kg og 7 på 10 mg/kg) sammenlignet med ett dødsfall blant de 49 pasientene som fikk placebo. Etter markedsføring har det vært rapporter på forverret hjertesvikt, både med og uten identifiserbare utløsende faktorer, hos pasienter som får infliksimab. Det har også vært rapporter på nye tilfeller av hjertesvikt etter markedsføring, inkludert hjertesvikt hos pasienter uten eksisterende kardiovaskulær sykdom. Noen av disse pasientene har vært under 50 år gamle.

Tilstander i lever og galleveier

Mild eller moderat økning av ALAT og ASAT uten progresjon til alvorlig leverskade er observert i kliniske studier hos pasienter som fikk infliksimab. En økning i ALAT $\geq 5 \times$ øvre normalgrense er sett (se tabell 2). En økning i aminotransferaser ble sett (ALAT mer vanlig enn ASAT) hos en større andel av pasientene som fikk infliksimab enn i kontrollgruppene, både når infliksimab ble gitt som monoterapi og når det ble brukt i kombinasjon med andre immunsuppressive midler. De fleste aminotransferaseavvik var forbigående. Et lite antall pasienter opplevde likevel mer langvarige forhøyninger. Pasienter som utviklet ALAT- og ASAT-økninger var generelt sett asymptomatiske, og avvikene avtok eller forsvant ved enten fortsatt eller avsluttet behandling med infliksimab, eller ved endring av samtidig behandling. Ved overvåkning etter markedsføring er tilfeller av gulsott og hepatitt, noen med tegn på autoimmun hepatitt, rapportert hos pasienter som har fått infliksimab (se pkt. 4.4).

Tabell 2
Andelen av pasienter med økt ALAT-aktivitet i kliniske studier

Indikasjon	Antall pasienter ³		Median oppfølging (uker) ⁴		$\geq 3 \times$ øvre normalgrense		$\geq 5 \times$ øvre normalgrense	
	placebo	infliksimab	placebo	infliksimab	placebo	infliksimab	placebo	infliksimab
Revmatoid artritt ¹	375	1087	58,1	58,3	3,2 %	3,9 %	0,8 %	0,9 %
Crohns sykdom ²	324	1034	53,7	54,0	2,2 %	4,9 %	0,0 %	1,5 %
Crohns sykdom hos barn	Ikke relevant	139	Ikke relevant	53,0	Ikke relevant	4,4 %	Ikke relevant	1,5 %
Ulcerøs kolitt	242	482	30,1	30,8	1,2 %	2,5 %	0,4 %	0,6 %
Ulcerøs kolitt hos barn	Ikke relevant	60	Ikke relevant	49,4	Ikke relevant	6,7 %	Ikke relevant	1,7 %
Ankyloserende spondylitt	76	275	24,1	101,9	0,0 %	9,5 %	0,0 %	3,6 %
Psoriasisartritt	98	191	18,1	39,1	0,0 %	6,8 %	0,0 %	2,1 %
Plakkpsoriasis	281	1175	16,1	50,1	0,4 %	7,7 %	0,0 %	3,4 %

¹ Placebopasienter fikk metotreksat mens infliksimab-pasienter fikk både infliksimab og metotreksat.

² Placebopasienter i de 2 Fase III studier på Crohns sykdom fikk en startdose på 5 mg/kg infliksimab ved studiestart og fikk placebo i vedlikeholdsfasen. Pasienter som ble randomisert til placebo-vedlikeholdsgruppen og senere krysset over til infliksimab er inkludert i infliksimab-gruppen i ALAT-analysen. I Fase IIb-studien på Crohns sykdom, fikk pasientene på placebo AZA 2,5 mg/kg/dag som en aktiv kontroll i tillegg til placebo infliksimab-infusjoner.

³ Antall pasienter evaluert for ALAT.

⁴ Median oppfølging er basert på pasienter behandlet.

Antinukleære antistoffer (ANA)/antistoffer mot dobbelttrådet DNA (dsDNA)

Cirka halvparten av infliksimabbehandlede pasienter i kliniske studier som var ANA-negative i utgangspunktet, ble ANA-positive i løpet av studien, sammenlignet med cirka en femtedel av placebobehandlede pasienter. Antistoffer mot dsDNA ble nyoppdaget hos cirka 17 % av pasienter behandlet med infliksimab, sammenlignet med 0 % av pasienter behandlet med placebo. Ved den siste

undersøkelsen var fortsatt 57 % av disse pasientene behandlet med infliksimab anti-dsDNA-positive. Rapporter på lupus og lupuslignende syndromer er imidlertid fortsatt uvanlige (se pkt. 4.4).

Pediatrik populasjon

Pasienter med juvenil revmatoid artritt

Infliksimab ble studert i en klinisk studie med 120 pasienter (i alderen 4-17 år) som hadde aktiv juvenil revmatoid artritt, selv om de ble behandlet med metotreksat. Pasientene fikk 3 innledende doser på 3 eller 6 mg/kg infliksimab (uke 0, 2, 6 eller uke 14, 16, 20 respektivt) etterfulgt av vedlikeholdsbehandling hver 8. uke i kombinasjon med metotreksat.

Infusjonsreaksjoner

Infusjonsreaksjoner oppstod hos 35 % av pasientene med juvenil revmatoid artritt som fikk 3 mg/kg sammenlignet med 17,5 % av pasientene som fikk 6 mg/kg. I infliksimabgruppen som fikk 3 mg/kg fikk 4 av 60 pasienter en alvorlig infusjonsreaksjon og 3 pasienter fikk en mulig anafylaktisk reaksjon (hvorav 2 var blant de alvorlige infusjonsreaksjonene). I gruppen som fikk 6 mg/kg fikk 2 av 57 pasienter en alvorlig infusjonsreaksjon hvorav en hadde en mulig anafylaktisk reaksjon (se pkt. 4.4).

Immunogenitet

t

Antistoffer mot infliksimab ble funnet hos 38 % av pasientene som fikk 3 mg/kg sammenlignet med 12 % av pasientene som fikk 6 mg/kg. Mengden antistoffer var merkbart høyere i gruppen som fikk 3 mg/kg sammenlignet med gruppen som fikk 6 mg/kg.

Infeksjoner

Infeksjoner oppstod hos 68 % (41/60) av barna som fikk 3 mg/kg i 52 uker, hos 65 % (37/57) av barna som fikk infliksimab 6 mg/kg i 38 uker og hos 47 % (28/60) av barna som fikk placebo i 14 uker (se pkt. 4.4).

Barn med Crohns sykdom

Følgende bivirkninger ble rapportert oftere hos barn med Crohns sykdom (se pkt. 5.1) enn hos voksne pasienter med Crohns sykdom: anemi (10,7 %), blod i avføringen (9,7 %), leukopeni (8,7 %), rødme (8,7 %), virusinfeksjon (7,8 %), nøytropeni (6,8 %), bakterieinfeksjon (5,8 %) og allergiske reaksjoner i luftveiene (5,8 %). I tillegg er benbrudd (6,8 %) rapportert, men en årsakssammenheng har ikke blitt fastslått. Andre spesielle faktorer er diskutert under.

Infusjonsrelaterte reaksjoner

I den pediatrike studien på Crohns sykdom opplevde 17,5 % av randomiserte pasienter 1 eller flere infusjonsreaksjoner. Det var ingen alvorlige infusjonsreaksjoner, og 2 pasienter i den pediatrike studien på Crohns sykdom hadde ikke-alvorlige anafylaktiske reaksjoner.

Immunogenitet

Antistoffer mot infliksimab ble sett hos 3 (2,9 %) barn.

Infeksjoner

I den pediatrike studien på Crohns sykdom ble infeksjoner rapportert hos 56,3 % av de randomiserte pasientene behandlet med infliksimab. Infeksjoner ble rapportert oftere hos pasienter som fikk infusjoner hver 8. uke sammenlignet med de som fikk infusjoner hver 12. uke (henholdsvis 73,6 % og 38,0 %). Alvorlige infeksjoner ble derimot rapportert av 3 pasienter i gruppen

som fikk vedlikeholdsbehandling med infusjoner hver 8. uke og av 4 pasienter i gruppen som fikk vedlikeholdsbehandling med infusjoner hver 12. uke. De mest vanlige rapporterte infeksjonene var infeksjoner i de øvre luftveiene og faryngitt, og den mest vanlige rapporterte alvorlige infeksjonen var abscess. Tre tilfeller av pneumoni (1 alvorlig) og 2 tilfeller av herpes zoster (begge ikke-alvorlige) ble rapportert.

Barn med ulcerøs kolitt

Samlet sett var bivirkningene rapportert i studiene med barn med ulcerøs kolitt og i studiene med voksne med ulcerøs kolitt generelt like. I den pediatrike studien på ulcerøs kolitt var de mest vanlige bivirkningene øvre luftveisinfeksjon, faryngitt, abdominal smerte, feber og hodepine. Den mest vanlige uønskede hendelsen var forverring av ulcerøs kolitt der insidensen var høyere hos pasienter på doseringsregimet hver 12. uke versus hver 8. uke.

Infusjonsrelaterte reaksjoner

Samlet sett opplevde 8 (13,3 %) av 60 behandlede pasienter en eller flere infusjonsrelaterte bivirkninger. Av disse var 4 av 22 (18,2 %) i gruppen som fikk vedlikeholdsbehandling hver 8. uke og 3 av 23 (13 %) i gruppen som fikk vedlikeholdsbehandling hver 12. uke. Ingen alvorlige infusjonsreaksjoner ble rapportert. Alle infusjonsbivirkninger var milde eller moderate i intensitet.

Immunogenitet

Antistoffer mot infliksimab ble sett hos 4 (7,7 %) pasienter gjennom uke 54.

Infeksjoner

Infeksjoner ble rapportert hos 31 (51,7 %) av 60 pasienter i den pediatrike studien på ulcerøs kolitt og 22 (36,7 %) trengte oral eller parenteral antimikrobiell behandling. Andelen pasienter med infeksjoner i den pediatrike studien på ulcerøs kolitt var lik den i studien med pediatrike Crohns pasienter, men høyere enn andelen i studiene med voksne pasienter med ulcerøs kolitt. Total insidens av infeksjoner i den pediatrike studien på ulcerøs kolitt var 13/22 (59 %) i gruppen som fikk vedlikeholdsbehandling hver 8. uke og 14/23 (60,9 %) i gruppen som fikk vedlikeholdsbehandling hver 12. uke. Øvre luftveinsinfeksjon (7/60 [12 %]) og faryngitt (5/60 [8 %]) var de mest hyppig rapporterte infeksjonene i det respiratoriske systemet. Alvorlige infeksjoner ble rapportert hos 12 % (7/60) av alle behandlede pasienter.

I denne studien var det flere pasienter i aldersgruppen 12–17 år enn det var i aldersgruppen 6–11 år (45/60 [75,0 %]) vs. 15/60 [25,0 %]). Antallet pasienter i hver undergruppe er for liten til å gi noen definitive konklusjoner på om alder utgjør en forskjell i forhold til sikkerhet. Det var imidlertid en høyere andel pasienter med alvorlige bivirkninger og seponering pga. bivirkninger i den yngre gruppen enn i den eldre gruppen. Andelen pasienter med infeksjoner var høyere i den yngre gruppen. For alvorlige infeksjoner var andelen lik i begge grupper. Totalt var frekvensen av uønskede hendelser og infusjonsreaksjoner lik mellom de to aldersgruppene på 6–11 år og 12–17 år.

Etter markedsføring

Alvorlige spontane bivirkninger med infliksimab hos barn rapportert etter markedsføring inkluderer maligniteter inkludert hepatosplenisk T-cellelymfom, forbigående leverenzymabnormaliteter, lupus-lignende syndromer og positive autoantistoffer (se pkt. 4.4 og 4.8).

Tilleggsinformasjon om spesielle populasjoner

Eldre

I kliniske studier på revmatoid artritt var forekomsten av alvorlige infeksjoner hos pasienter behandlet med infliksimab pluss metotreksat høyere hos dem som var 65 år og eldre (11,3 %) enn hos dem

under 65 år (4,6 %). Hos pasienter som bare ble behandlet med metotreksat, var forekomsten av alvorlige infeksjoner 5,2 % hos pasienter som var 65 år og eldre sammenlignet med 2,7 % hos pasienter under 65 år (se pkt. 4.4).

Melding av mistenkte bivirkninger

Melding av mistenkte bivirkninger etter godkjenning av legemidlet er viktig. Det gjør det mulig å overvåke forholdet mellom nytte og risiko for legemidlet kontinuerlig. Helsepersonell oppfordres til å melde enhver mistenkt bivirkning. Dette gjøres via det nasjonale meldesystemet som beskrevet i [Appendix V](#).

4.9 Overdosering

Det er ingen rapporterte tilfeller av overdosering. Det har vært gitt enkeltdoser på opptil 20 mg/kg uten toksiske effekter.

5. FARMAKOLOGISKE EGENSKAPER

5.1 Farmakodynamiske egenskaper

Farmakoterapeutisk gruppe: Immunsuppressive midler, tumornekrosefaktor alfa (TNF_α)-hemmere, ATC-kode: L04A B02.

Zessly er et biotilsvarende ("biosimilar") legemiddel. Detaljert informasjon er tilgjengelig på nettstedet til Det europeiske legemiddelkontoret (The European Medicines Agency) <http://www.ema.europa.eu>.

Virkningsmekanisme

Infliksimab er et kimerisk humant/murint monoklonalt antistoff som binder seg med høy affinitet til både løselige og transmembrane former av TNF_α, men ikke til lymfotoksin _α (TNF_β).

Farmakodynamiske effekter

Infliksimab hemmer den funksjonelle aktiviteten av TNF_α i ulike *in vitro* bioassay. Infliksimab forebygger sykdom hos transgene mus som utvikler polyartritt som følge av konstitutiv uttrykt human TNF_α, og når det administreres etter at sykdommen har debutert, førte det til at ledd med erosjoner ble helet. *In vivo* danner infliksimab raskt stabile komplekser med humant TNF_α, en prosess som skjer parallelt med tap av bioaktiviteten til TNF_α.

Forhøyede konsentrasjoner av TNF_α er funnet i leddene til pasienter med revmatoid artritt og korrelerer med forhøyet økt sykdomsaktivitet. Ved revmatoid artritt ga behandling med infliksimab redusert infiltrering av inflammatoriske celler til de inflammatoriske områdene i leddene så vel som redusert uttrykkelse av molekyler som medierer cellulær adhesjon, kjemoattraksjon og vevsnedbrytning. Etter behandling med infliksimab viste pasienter reduserte nivåer av serum interleukin 6 (IL-6) og C-reaktivt protein (CRP), og forhøyede hemoglobinnivåer hos revmatoid artrittpasienter med reduserte hemoglobinnivåer, sammenlignet med nivåene før behandling. Videre viste perifere blodlymfocytter ingen signifikant reduksjon i antall eller i proliferative responser på *in vitro* mitogenstimulering sammenlignet med celler fra ubehandlede pasienter. Hos psoriasispatienter resulterte behandling med infliksimab i en reduksjon i epidermal inflammasjon og normalisering av keratinocyttendifferensiering i psoriasisplakk. Ved korttidsbehandling av psoriasisartritt med infliksimab ble antall T-celler og blodårer i synovialmembran og psoriasishud redusert.

Histologisk evaluering av biopsier fra tykktarmen, foretatt henholdsvis før og 4 uker etter administrasjon av infliksimab, viste en betydelig reduksjon av påviselig TNF_α. Infliksimabbehandling av pasienter med Crohns sykdom viste også sammenheng med en betydelig reduksjon i det vanligvis

forhøyede nivået av serumbetennelsesmarkøren C-reaktivt protein (CRP). Det totale antallet av perifere hvite blodceller ble minimalt påvirket hos infliksimabbehandlede pasienter, selv om endringer i lymfocytter, monocytter og nøytrofiler viste endringer mot normale verdier. Perifere mononukleære blodceller (PBMC) fra infliksimabbehandlede pasienter viste uforminsket proliferativ respons på stimuli sammenlignet med ubehandlede pasienter, og ingen betydelige endringer i cytokinproduksjon av stimulert PBMC ble observert etter behandling med infliksimab. Analyse av prøver av mononukleære celler i lamina propria, tatt ved biopsi i tarmslimhinnen, viste at infliksimabbehandling gav en reduksjon i antall celler som var i stand til å utskille TNF_{α} og interferon- γ . Ytterligere histologiske undersøkelser viste at behandling med infliksimab reduserer infiltrasjonen av inflammatoriske celler i det angrepne området av tarmen samt tilstedeværelsen av inflammasjonsmarkører på disse stedene. Endoskopiske studier på tarmslimhinne har vist tegn på tilheling av slimhinne hos pasienter behandlet med infliksimab.

Klinisk effekt og sikkerhet

Revmatoid artritt hos voksne

Effekten av infliksimab ble undersøkt i to multisenter, randomiserte, dobbeltblindede pivotale kliniske studier. I begge studiene var samtidig bruk av faste doser folsyre, orale kortikosteroider (≤ 10 mg/døgn) og/eller ikke-steroid antiinflammatoriske legemidler (NSAID) tillatt som tillegg.

De primære endepunktene var reduksjon i tegn og symptomer vurdert etter "American College of Rheumatology" kriteriene (ACR20 for studie 1 (beskrevet nedenfor), grenseverdi ACR-N for studie 2 (beskrevet nedenfor)), forebygging av strukturell leddskade og forbedring av fysisk funksjon. Reduksjon i tegn og symptomer var definert som minst 20 % forbedring (ACR20) i antall av både ømme og hovne ledd, og i 3 av de følgende 5 kriteriene: (1) legens helhetsvurdering, (2) pasientens helhetsvurdering, (3) mål av funksjon/funksjonshemming, (4) visuell analog smerteskala og (5) erytrocyttседimenteringsgrad eller C-reaktivt protein. ACR-N bruker de samme kriteriene som ACR20, beregnet ved å ta den laveste prosentvis forbedringen i antall hovne ledd, antall ømme ledd og medianen av de 5 resterende komponentene av ACR responsen. Strukturell leddskade (erosjoner og reduksjon av leddspalte) i både hender og føtter ble målt gjennom forandring fra utgangsverdien i total van der Heijdes modifisering av "Sharp score" (0–440). "Health Assessment Questionnaire" (HAQ, skala 0–3) ble brukt for å måle pasientenes gjennomsnittlige forandring fra utgangsverdien av fysisk funksjon over tid.

Studie 1 evaluerte responser etter uke 30, 54 og 102 i en placebokontrollert studie med 428 pasienter med aktiv revmatoid artritt, tross behandling med metotreksat. Cirka 50 % av pasientene var i funksjonsklasse III. Pasientene fikk placebo, infliksimab 3 mg/kg eller 10 mg/kg ved uke 0, 2 og 6, og deretter hver 4. eller 8. uke. Alle pasientene sto på faste metotreksatdoser (median 15 mg/uke) i 6 måneder før inklusjon i studien og skulle deretter fortsette med faste doser under hele studien.

Resultater fra uke 54 (ACR20, total van der Heijdes modifisert "Sharp score" og HAQ) fremgår av Tabell 3. Høyere grad av klinisk respons (ACR50 og ACR70) ble sett hos alle infliksimabgrupper etter 30 og 54 uker sammenlignet med metotreksat alene.

En reduksjon i progresjonshastigheten av strukturell leddskade (erosjoner og reduksjon av leddspalte) ble sett hos alle infliksimabgrupper etter 54 ukers behandling (Tabell 3).

Effektene som ble sett etter 54 uker ble opprettholdt i 102 uker. På grunn av et antall avbrutte behandlinger, kan størrelsen av forskjellen i effekt mellom infliksimab og gruppen som kun ble behandlet med metotreksat ikke defineres.

Tabell 3
Effekter på ACR20, strukturell leddskade og fysisk funksjon ved uke 54, studie 1

	Kontroll ^a	Infliximab ^b				Alle infliksimab ^b
		3 mg/kg hver 8. uke	3 mg/kg hver 4. uke	10 mg/kg hver 8. uke	10 mg/kg hver 4. uke	
Pasienter med ACR20 respons/Pasienter evaluert (%) ^c	15/88 (17 %)	36/86 (42 %)	41/86 (48 %)	51/87 (59 %)	48/81 (59 %)	176/340 (52 %)
Total score ^d (van der Heijde-modifisering av Sharp score)						
Endring fra utgangsverdi (Gjennomsnittsverdi ± SD ^e)	7,0 ± 10,3	1,3 ± 6,0	1,6 ± 8,5	0,2 ± 3,6	-0,7 ± 3,8	0,6 ± 5,9
Median ^c (Interkvartal variasjonsbredde)	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)
Pasienter uten forverring / Pasienter evaluert (%) ^c	13/64 (20 %)	34/71 (48 %)	35/71 (49 %)	37/77 (48 %)	44/66 (67 %)	150/285 (53 %)
HAQ endring fra utgangsverdi over tid ^e (pasienter evaluert)	87	86	85	87	81	339
Gjennomsnittsverdi ± SD ^e	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 kontroll = Alle pasienter hadde aktiv RA til tross for behandling med faste metotreksatdoser i 6 måneder før inklusjon og skulle stå på faste doser i løpet av hele studien. Samtidig bruk av faste doser orale kortikosteroider (≤ 10 mg/dag) og/eller NSAID var tillatt, og folat ble gitt som tillegg.

^b alle infliksimab-doser ble gitt i kombinasjon med metotreksat og folat, og noen sto på kortikosteroider og/eller NSAID

^c $p < 0,001$, for hver gruppe behandlet med infliksimab vs. kontroll

^d høyere verdier indikerer mer leddskade

^e HAQ = Health Assessment Questionnaire, høyere verdier indikerer mindre invalidisering

Studie 2 evaluerte responser etter uke 54 hos 1 004 metotreksatnaive pasienter med tidlig (≤ 3 års sykdomsvarighet, median 0,6 år) aktiv revmatoid artritt (median antall hovne og ømme ledd på henholdsvis 19 og 31). Alle pasienter fikk metotreksat (optimalisert til 20 mg/uke ved uke 8) og enten placebo, infliksimab 3 mg/kg eller 6 mg/kg ved uke 0, 2, og 6, og deretter hver 8. uke. Resultater fra uke 54 er vist i Tabell 4.

Etter 54 uker med behandling resulterte begge doser av infliksimab + metotreksat i statistisk signifikant større forbedring i tegn og symptomer sammenlignet med metotreksat alene, målt ved andelen pasienter som oppnådde ACR20, 50 og 70 responser.

I studie 2 hadde mer enn 90 % av pasientene minst to evaluerbare røntgenbilder. Reduksjon av progresjonshastighet av strukturell skade ble observert ved uke 30 og 54 i infliksimab + metotreksat gruppene sammenlignet med metotreksat alene.

Tabell 4
Effekter på ACRn, strukturell leddskade og fysisk funksjon ved uke 54, studie 2

	Placebo + MTX	Infliximab + MTX		
		3 mg/kg	6 mg/kg	Kombinert
Randomiserte personer	282	359	363	722
Prosentvis ACR forbedring				
Gjennomsnitt $\pm$ SD ^a	24,8 $\pm$ 59,7	37,3 $\pm$ 52,8	42,0 $\pm$ 47,3	39,6 $\pm$ 50,1
Endring fra utgangspunktet i total van der Heijdes modifisering av "Sharp score"				
Gjennomsnitt $\pm$ SD ^a	3,70 $\pm$ 9,61	0,42 $\pm$ 5,82	0,51 $\pm$ 5,55	0,46 $\pm$ 5,68
Median	0,43	0,00	0,00	0,00
Gjennomsnittlig forbedring fra utgangspunktet i HAQ over tid fra uke 30 til uke 54 ^c				
Gjennomsnitt $\pm$ SD ^d	0,68 $\pm$ 0,63	0,80 $\pm$ 0,65	0,88 $\pm$ 0,65	0,84 $\pm$ 0,65

^a $p < 0,001$, for hver infliximab-behandlingsgruppe versus kontroll.

^b høyere verdier indikerer mer leddskade.

^c HAQ = Health Assessment Questionnaire; høyere verdier indikerer mindre invaliditet

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

Data for å støtte dosetitrering ved revmatoid artritt kommer fra studie 1, studie 2 og studie 3. Studie 3 var en randomisert, multisenter, dobbeltblind, 3-armet, parallellgruppe sikkerhetsstudie. I en av studiegruppene (gruppe 2, $n = 329$), fikk pasienter med inadekvat respons tillatelse til å dosetitrere med økninger på 1,5 mg/kg fra 3 opp til 9 mg/kg. Flertallet (67 %) av disse pasientene hadde ikke behov for dosetitrering. Av de pasientene som hadde behov for en dosetitrering, oppnådde 80 % klinisk respons og flertallet (64 %) av disse trengte kun én justering på 1,5 mg/kg.

Crohns sykdom hos voksne

Induksjonsbehandling ved moderat til alvorlig aktiv Crohns sykdom

Effekten av behandling med en enkeltdose infliximab ble undersøkt hos 108 pasienter med aktiv Crohns sykdom (aktivitetsindeks for Crohns sykdom (CDAI) $\geq 220 \leq 400$) i en randomisert, dobbeltblind, placebokontrollert, dose-respons studie. Av disse 108 pasientene ble 27 behandlet med den anbefalte dosen infliximab på 5 mg/kg. Alle pasientene hadde opplevd en utilfredsstillende respons på tidligere konvensjonelle behandlinger. Samtidig bruk av konvensjonell behandling i faste doser var tillatt og 92 % av pasientene fortsatte med disse behandlingene.

Det primære endepunktet var den andelen av pasienter som opplevde en klinisk respons, definert som en reduksjon i CDAI med ≥ 70 poeng fra utgangsverdien ved 4-ukers kontrollen og uten en økning i bruk av legemidler eller utført kirurgi for Crohns sykdom. Pasienter som responderte etter uke 4 ble fulgt opp fram til uke 12. Sekundære endepunktet inkluderte andelen av pasienter i klinisk remisjon ved uke 4 (CDAI < 150) og klinisk respons over tid.

Ved uke 4, etter administrering av en enkeltdose oppnådde 22/27 (81 %) av pasientene behandlet med infliximab 5 mg/kg en klinisk respons sammenlignet med 4/25 (16 %) av pasientene behandlet med placebo ($p < 0,001$). Også ved uke 4, oppnådde 13/27 (48 %) av pasientene behandlet med infliximab en klinisk remisjon (CDAI < 150) sammenlignet med 1/25 (4 %) av pasientene behandlet med placebo. En respons ble observert innen 2 uker med en maksimumsrespons etter 4 uker. Ved den siste observasjonen etter 12 uker hadde fortsatt 13/27 (48 %) av pasientene behandlet med infliximab respons.

Vedlikeholdsbehandling ved moderat til alvorlig aktiv Crohns sykdom hos voksne

Effekten av gjentatte infusjoner med infliksimab ble undersøkt i en 1-års klinisk studie (studie 4). Totalt 573 pasienter med moderat til alvorlig aktiv Crohns sykdom ($\text{CDAI} \geq 220 \leq 400$) fikk en infusjon på 5 mg/kg ved uke 0. 178 av de 580 pasientene i studien (30,7 %) ble definert som pasienter med alvorlig sykdom (CDAI -skåre > 300 og samtidig behandling med kortikosteroider og/eller immunsuppressive legemidler) sammenlignet med populasjonen definert med indikasjonen (se pkt. 4.1). Ved uke 2 ble klinisk respons evaluert hos alle pasientene og de ble randomisert til en av 3 behandlingsgrupper; en placebo vedlikeholdsgruppe, en 5 mg/kg vedlikeholdsgruppe og en 10 mg/kg vedlikeholdsgruppe. Alle 3 gruppene fikk gjentatte infusjoner ved uke 2, 6 og deretter hver 8. uke.

Av de 573 pasientene som ble randomisert oppnådde 335 (58 %) klinisk respons ved uke 2. Disse pasientene ble klassifisert som uke-2-respondere og ble inkludert i den primære analysen (se Tabell 5). Blant pasientene klassifisert som non-respondere ved uke 2 oppnådde 32 % (26/81) i placebo-vedlikeholdsgruppen og 42 % (68/163) i infliksimabgruppen klinisk respons ved uke 6. Deretter var det ingen forskjell mellom gruppene i antall sene respondere.

De co-primære endepunktene var andelen pasienter i klinisk remisjon ($\text{CDAI} < 150$) ved uke 30 samt tid til tap av respons til og med uke 54. Nedtrapping av kortikosteroider var tillatt etter uke 6.

Tabell 5
Effekter på respons og remisjonsrate hos pasienter med moderat til alvorlig aktiv Crohns sykdom, data fra studie 4 (uke-2-respondere)

	Studie 4 (uke-2-respondere)		
	% av Pasienter		
	Placebo Vedlikehold (n = 110)	Infliksimab Vedlikehold 5 mg/kg (n = 113) (p-verdi)	Infliksimab Vedlikehold 10 mg/kg (n = 112) (p-verdi)
Mediantid til tap av respons til og med uke 54	19 uker	38 uker (0,002)	> 54 uker (< 0,001)
Uke 30			
Klinisk Respons ^a	27,3	51,3 (< 0,001)	59,1 (< 0,001)
Klinisk Remisjon	20,9	38,9 (0,003)	45,5 (< 0,001)
Steroid-Fri Remisjon	10,7 (6/56)	31,0 (18/58) (0,008)	36,8 (21/57) (0,001)
Uke 54			
Klinisk Respons ^a	15,5	38,1 (< 0,001)	47,7 (< 0,001)
Klinisk Remisjon	13,6	28,3 (0,007)	38,4 (< 0,001)
Vedvarende Steroid-Fri Remisjon ^b	5,7 (3/53)	17,9 (10/56) (0,075)	28,6 (16/56) (0,002)

^a Reduksjon i $\text{CDAI} \geq 25$ % og ≥ 70 poeng.

^b $\text{CDAI} < 150$ ved både uke 30 og 54 uten bruk av kortikosteroider i de 3 månedene før uke 54 hos pasienter som ved utgangspunktet brukte kortikosteroider.

Med start i uke 14 ble pasienter som hadde respondert på behandling, men som deretter mistet den kliniske nytten, byttet over til en infliksimabdose 5 mg/kg høyere enn den dosen de opprinnelig var randomisert til. Åttini prosent (50/56) av pasientene som mistet klinisk respons på infliksimab 5 mg/kg vedlikeholdsbehandling etter uke 14, responderte på behandling med 10 mg/kg infliksimab.

En forbedring i livskvalitetsmål, en reduksjon i sykdomsrelaterte sykehusinnleggelser og bruk av kortikosteroider ble sett i infliksimab vedlikeholdsgruppene sammenlignet med placebo vedlikeholdsgruppen ved uke 30 og 54.

Infliksimab med eller uten AZA ble undersøkt i en randomisert, dobbeltblind, aktiv komparator studie (SONIC) med 508 voksne pasienter med moderat til alvorlig Crohns sykdom ($\text{CDAI} \geq 220 \leq 450$) som var behandlingsnaive for biologiske legemidler og immunsuppressiva og hadde en median sykdomsvarighet på 2,3 år. Ved oppstart gikk 27,4 % av pasientene på systemiske kortikosteroider, 14,2 % av pasientene på budesonid og 54,3 % av pasientene fikk 5-ASA preparater. Pasientene ble randomisert til å få AZA monoterapi, infliksimab monoterapi eller infliksimab pluss AZA som kombinasjonsbehandling. Infliksimab ble administrert med en dose på 5 mg/kg ved uke 0, 2, 6 og deretter hver 8. uke. AZA ble gitt med en daglig dose på 2,5 mg/kg.

Det primære endepunktet for studien var kortikosteroidfri klinisk remisjon ved uke 26, definert som pasienter i klinisk remisjon ($\text{CDAI} < 150$) som, i minst 3 uker, ikke hadde tatt orale systemiske kortikosteroider (prednisolon eller tilsvarende) eller budesonid i en dose > 6 mg/dag. For resultater se tabell 6. Andelen av pasienter med tilheling av slimhinnen ved uke 26 var signifikant høyere i infliksimab pluss AZA kombinasjonsgruppen (43,9 %, $p < 0,001$) og i infliksimab monoterapigruppen 30,1 %, $p = 0,023$) sammenlignet med AZA monoterapigruppen (16,5 %).

Tabell 6
Prosentandel pasienter med Crohns sykdom som nådde kortikosteroidfri klinisk remisjon ved uke 26

	AZA monoterapi	Infliksimab monoterapi	Infliksimab + AZA kombinasjonsbehandling
Uke 26			
Alle randomiserte pasienter	30,0 % (51/170)	44,4 % (75/169) ($p = 0,006$)*	56,8 % (96/169) ($p < 0,001$)*

* P-verdier representerer hver infliksimab-behandlingsgruppe versus AZA monoterapi.

Lignende tendens i oppnåelse av kortikosteroidfri klinisk remisjon ble sett ved uke 50. Videre ble økt livskvalitet, målt med IBDQ, sett med infliksimab.

Induksjonsbehandling ved fistulerende, aktiv Crohns sykdom

Effekten ble også undersøkt i en randomisert, dobbeltblind placebokontrollert studie med 94 pasienter med fistulerende Crohns sykdom med fistler av minst 3 måneders varighet. Trettien av disse pasientene ble behandlet med infliksimab 5 mg/kg. Cirka 93 % av pasientene hadde tidligere fått antibiotika eller immunsuppressiv behandling.

Samtidig bruk av konvensjonell behandling i faste doser var tillatt, og 83 % av pasientene fortsatte med minst en av disse behandlingene. Pasientene fikk tre doser med enten placebo eller infliksimab ved uke 0, 2 og 6. Pasienter ble fulgt opp i inntil 26 uker. Ved det primære endepunktet var andelen pasienter som fikk en klinisk respons, definert som ≥ 50 % reduksjon fra utgangspunktet i antall fistler som væsket ved lett kompresjon ved minst to påfølgende besøk (med 4 ukers mellomrom), uten en økning i bruk av legemidler for Crohns sykdom eller utført kirurgi for Crohns sykdom.

Sekstiåtte prosent (21/31) av pasienter behandlet med et infliksimab 5 mg/kg doseringsregime oppnådde klinisk respons sammenlignet med 26 % (8/31) av pasientene behandlet med placebo ($p = 0,002$). Mediantiden til start på respons i gruppen behandlet med infliksimab var 2 uker. Medianen for varighet av respons var 12 uker. I tillegg oppnådde 55 % av pasientene behandlet med infliksimab lukking av alle fistler, sammenlignet med 13 % av pasientene behandlet med placebo ($p = 0,001$).

Vedlikeholdsbehandling ved fistulerende aktiv Crohns sykdom

Effekten av gjentatte infusjoner med infliksimab hos pasienter med fistulerende Crohns sykdom ble undersøkt i en 1-års klinisk studie (klinisk studie 5). Totalt 306 pasienter fikk 3 doser á 5 mg/kg infliksimab ved uke 0, 2 og 6. I utgangspunktet hadde 87 % av pasientene perianale fistler, 14 % hadde abdominale fistler og 9 % hadde rektovaginale fistler. Median CDAI skåre var 180. Ved uke 14 evaluerte man klinisk respons hos 282 pasienter og de ble randomisert til enten placebo eller 5 mg/kg infliksimab hver 8. uke til og med uke 46.

Uke-14 respondere (195/282) ble analysert for det primære endepunktet, som var tid fra randomisering til tap av respons (se Tabell 7). Nedtrapping av kortikosteroider var tillatt etter uke 6.

Tabell 7
Effekter på responsrate i pasienter med fistulerende Crohns sykdom, data fra studie 5 (uke-14-respondere)

	Studie 5 (uke-14 respondere)		p-verdi
	Placebo Vedlikehold (n = 99)	InfliksimabVedli kehold (5 mg/kg) (n = 96)	
Mediantid til tap av respons inntil uke 54	14 uker	> 40 uker	< 0,001
Uke 54			
Fistelrespons (%) ^a	23,5	46,2	0,001
Fullstendig fistelrespons (%) ^b	19,4	36,3	0,009

^a En ≥ 50 % reduksjon fra utgangspunktet i antall drenerende fistler over en periode på ≥ 4 uker.

^b Fravær av drenerende fistler.

Med start i uke 22, ble pasienter som responderte initialt på behandling og som deretter mistet respons, byttet over til aktiv fornyet behandling hver 8. uke med en infliksimabdose 5 mg/kg høyere enn den dosen de opprinnelig var randomisert til. Blant pasientene i 5 mg/kg infliksimabgruppen som ble byttet over pga. tap av fistelrespons etter uke 22, responderte 57 % (12/21) på fornyet behandling med infliksimab 10 mg/kg hver 8. uke.

Det var ingen signifikante forskjeller mellom placebo og infliksimab hos andelen pasienter med vedvarende lukking av alle fistler gjennom uke 54, med hensyn på symptomer som proktalgi, abscesser og urinveisinfeksjoner eller antall fistler nyutviklet under behandling.

Vedlikeholdsbehandling med infliksimab hver 8. uke reduserte signifikant sykdomsrelaterte sykehusinnleggelser og kirurgi sammenlignet med placebo. En reduksjon i bruk av kortikosteroider og forbedringer i livskvalitet ble også sett.

Ulcerøs kolitt hos voksne

Sikkerheten og effekten av infliksimab ble undersøkt i to (studie 6 og 7) randomiserte, dobbeltblinde, placebokontrollerte kliniske studier hos voksne pasienter med moderat til alvorlig aktiv ulcerøs kolitt (Mayo score 6 til 12; Endoskopi subscore ≥ 2) med en inadekvat respons på konvensjonell terapi [orale kortikosteroider, aminosalisylater og/eller immunmodulerende midler (6-MP, AZA)]. Samtidige faste doser med orale aminosalisylater, kortikosteroider, og/eller immunmodulerende midler var tillatt. I begge studiene ble pasientene randomisert til enten å få placebo, 5 mg/kg infliksimab, eller 10 mg/kg infliksimab, ved uke 0, 2, 6, 14 og 22, og i studie 6 ved uke 30, 38 og 46. Gradvis reduksjon av kortikosteroider var tillatt etter uke 8.

Tabell 8
Effekter på klinisk respons hos voksne pasienter med moderat til alvorlig aktiv ulcerøs kolitt,
klinisk remisjon og tilheling av slimhinnen ved uke 8 og 30.
Kombinert data fra studie 6 & 7.

	Placebo	Infliksimab		Kombinert
		5 mg/kg	10 mg/kg	
Pasienter randomisert	244	242	242	484
Prosent av pasienter med klinisk respons og vedvarende klinisk respons				
Klinisk respons ved uke 8 ^a	33,2 %	66,9 %	65,3 %	66,1 %
Klinisk respons ved uke 30 ^a	27,9 %	49,6 %	55,4 %	52,5 %
Vedvarende respons (klinisk respons både ved uke 8 og 30) ^a	19,3 %	45,0 %	49,6 %	47,3 %
Prosent av pasienter i klinisk remisjon og vedvarende remisjon				
Klinisk remisjon ved uke 8 ^a	10,2 %	36,4 %	29,8 %	33,1 %
Klinisk remisjon ved uke 30 ^a	13,1 %	29,8 %	36,4 %	33,1 %
Vedvarende remisjon (både ved uke 8 og 30) ^a	5,3 %	19,0 %	24,4 %	21,7 %
Prosent av pasienter med slimhinnetilheling				
Slimhinnetilheling ved uke 8 ^a	32,4 %	61,2 %	60,3 %	60,7 %
Slimhinnetilheling ved uke 30 ^a	27,5 %	48,3 %	52,9 %	50,6 %

^a $p < 0,001$, for hver gruppe behandlet med infliksimab vs. placebo.

Effekten av infliksimab ved uke 54 ble undersøkt i studie 6. Ved uke 54 hadde 44,9 % av pasientene i den kombinerte behandlingsgruppen med infliksimab klinisk respons sammenlignet med 19,8 % i placebogruppen ($p < 0,001$). Klinisk remisjon og slimhinnetilheling forekom oftere hos pasienter i gruppen som fikk kombinert behandling med infliksimab sammenlignet med placebogruppen ved uke 54 (34,6 % vs. 16,5 %, $p < 0,001$ og 46,1 % vs. 18,2 %, $p < 0,001$). Andelen pasienter med vedvarende respons og vedvarende remisjon ved uke 54 var større i gruppen som fikk kombinert behandling med infliksimab enn i gruppen som fikk placebo (37,9 % vs. 14,0 %, $p < 0,001$; og 20,2 % vs. 6,6 %, $p < 0,001$).

En større andel av pasientene i gruppen som fikk kombinert behandling med infliksimab kunne avslutte behandling med kortikosteroider og opprettholde klinisk remisjon sammenlignet med placebogruppen ved uke 30 (22,3 % vs. 7,2 %, $p < 0,001$, sammenslåtte data fra studie 6 og studie 7) og ved uke 54 (21,0 % vs. 8,9 %, $p = 0,022$, studie 6 data).

Sammenslåtte dataanalyser fra studie 6 og studie 7 og deres forlengelser, analysert fra utgangspunktet til uke 54, viste en reduksjon av ulcerøs kolittrelaterte sykehusinnleggelser og kirurgiske inngrep med infliksimabbehandling. Antallet sykehusinnleggelser relatert til ulcerøs kolitt var signifikant lavere i gruppene behandlet med 5 og 10 mg/kg infliksimab enn i placebogruppen (gjennomsnittlig antall sykehusinnleggelser per 100 pasientår: 21 og 19 vs. 40 i placebogruppen; henholdsvis $p = 0,019$ og $p = 0,007$). Antallet kirurgiske inngrep relatert til ulcerøs kolitt var også lavere i gruppen behandlet med 5 og 10 mg/kg infliksimab enn i placebogruppen (gjennomsnittlig antall kirurgiske inngrep per 100 pasientår: 22 og 19 vs. 34; henholdsvis $p = 0,145$ og $p = 0,022$).

Andelen pasienter som noen gang gjennomgikk kolektomi i løpet av 54 uker etter den første infusjonen med studiemedisin ble samlet og slått sammen for studie 6 og studie 7 og deres forlengelser. Færre pasienter i 5 mg/kg infliksimabgruppen (28/242 eller 11,6 % [ikke signifikant]) og 10 mg/kg infliksimabgruppen (18/242 eller 7,4 % [$p = 0,011$]) gjennomgikk kolektomi enn i placebogruppen (36/244; 14,8 %).

Reduksjonen i tilfeller av kolektomi ble også undersøkt i en annen randomisert, dobbelblind studie hos sykehusinnlagte pasienter ($n = 45$) med moderat til alvorlig aktiv ulcerøs kolitt. Disse pasientene responderte ikke på intravenøse kortikosteroider og hadde derfor høyere risiko for kolektomi. Signifikant færre kolektomier fant sted innen 3 måneder etter infusjon hos pasienter som fikk en enkeltdose med 5 mg/kg infliksimab sammenlignet med pasienter som fikk placebo (29,2 % vs. 66,7 %, $p = 0,017$).

I studie 6 og studie 7 forbedret infliksimab livskvaliteten bekreftet ved statistisk signifikant forbedring av både sykdomsspesifikt mål, IBDQ, og ved forbedring av SF-36, kortformen av det generiske 36-punkts spørreskjema.

Ankyloserende spondylitt hos voksne

Effekt og sikkerhet av infliksimab ble undersøkt i to dobbeltblinde, placebokontrollerte multisenterstudier 8 og 9 hos pasienter med aktiv ankyloserende spondylitt (Bath Ankylosing Spondylitis Disease Activity Indeks [BASDAI] ≥ 4 og spinalsmerte ≥ 4 på en skala fra 1-10).

I den første studien (studie 8) som hadde en 3 måneder lang dobbeltblindet fase, fikk 70 pasienter enten infliksimab 5 mg/kg eller placebo ved uke 0, 2 og 6 (35 pasienter i hver gruppe). Ved uke 12 ble placebopasienter byttet over til infliksimab 5 mg/kg hver 6. uke inntil uke 54. Etter det første året i studien fortsatte 53 pasienter i en ublindet forlengelse til uke 102.

I den andre kliniske studien (studie 9) ble 279 pasienter randomisert til enten å få placebo (Gruppe 1, n = 78) eller infliksimab 5 mg/kg (Gruppe 2, n = 201) ved uke 0, 2 og 6 og hver 6. uke inntil uke 24. Deretter fortsatte alle pasienter på infliksimab hver 6. uke inntil uke 96. Gruppe 1 fikk infliksimab 5 mg/kg. Fra uke 36-infusjonen fikk pasienter i gruppe 2 7,5 mg/kg infliksimab hver 6. uke inntil uke 96 dersom de hadde en BASDAI ≥ 3 ved to påfølgende besøk.

I den andre kliniske studien (studie 9) så man forbedringer av tegn og symptomer allerede ved uke 2. Ved uke 24 var antall ASAS 20-respondere 15/78 (19 %) i placebogruppen, og 123/201 (61 %) i infliksimab 5 mg/kg-gruppen ($p < 0,001$). Det var 95 pasienter fra gruppe 2 som fortsatte med 5 mg/kg hver 6. uke. Ved uke 102 var det fortsatt 80 pasienter på infliksimabbehandling og blant disse var 71 (89 %) ASAS 20- respondere.

I den første studien (studie 8), så man også forbedringer av tegn og symptomer allerede ved uke 2. Ved uke 12 var antall BASDAI 50-respondere 3/35 (9 %) i placebogruppen, og 20/35 (57 %) i 5 mg/kg-gruppen ($p < 0,01$). Det var 53 pasienter som fortsatte med 5 mg/kg hver 6. uke. Ved uke 102 var det fortsatt 49 pasienter på infliksimabbehandling og blant disse var 30 (61 %) BASDAI 50-respondere.

I begge studier var det også en signifikant forbedring i fysisk funksjon og livskvalitet vurdert ved BASFI og den fysiske komponentskåren av SF-36.

Psoriasisartritt hos voksne

Effekt og sikkerhet ble vurdert hos pasienter med aktiv psoriasisartritt i to dobbeltblinde, placebokontrollerte multisenterstudier (studie 10 og 11).

I den første kliniske studien (studie 10) ble effekt og sikkerhet for infliksimab undersøkt hos 104 pasienter med aktiv polyartikulær psoriasisartritt. I løpet av den 16 uker lange dobbeltblinde fasen fikk pasientene enten infliksimab 5 mg/kg eller placebo ved uke 0, 2, 6 og 14 (52 pasienter i hver gruppe). Med start ved uke 16 ble placebopasienter overført til infliksimab og alle pasientene fikk deretter infliksimab 5 mg/kg hver 8. uke til uke 46. Etter det første året av studien fortsatte 78 av pasientene i en ublindet forlengelse til uke 98.

I den andre kliniske studien (studie 11) ble effekt og sikkerhet av infliksimab undersøkt hos 200 pasienter med aktiv psoriasisartritt (≥ 5 hovne ledd og ≥ 5 ømme ledd). 46 prosent av pasientene fortsatte med faste doser metotreksat (≤ 25 mg/uke). I løpet av den 24 uker lange dobbeltblinde fasen fikk pasientene enten infliksimab 5 mg/kg eller placebo ved uke 0, 2, 6, 14 og 22 (100 pasienter i hver gruppe). Ved uke 16 ble 47 pasienter i placebogruppen med < 10 % bedring i både antall hovne ledd og ømme ledd i forhold til utgangspunktet flyttet til infliksimabbehandling ("early escape"). Ved uke 24 ble alle pasienter i placebogruppen flyttet over til infliksimabbehandling. Dosering fortsatte til uke 46 for alle pasientene.

Nøkkelresultater angående effekt for studie 10 og studie 11 i pasienter med aktiv psoriasisartritt er vist i Tabell 9 under:

Tabell 9
Effekt på ACR og PASI hos pasienter med aktiv psoriasisartritt, data fra studie 10 og studie 11

	Studie 10			Studie 11 *		
	Placebo (uke 16)	Infliksimab (uke 16)	Infliksimab (uke 98)	Placebo (uke 24)	Infliksimab (uke 24)	Infliksimab (uke 54)
Randomiserte pasienter	52	52	N/A ^a	100	100	100
ACR respons (% av pasienter)						
N	52	52	78	100	100	100
ACR 20 respons*	5 (10 %)	34 (65 %)	48 (62 %)	16 (16 %)	54 (54 %)	53 (53 %)
ACR 50 respons*	0 (0 %)	24 (46 %)	35 (45 %)	4 (4 %)	41 (41 %)	33 (33 %)
ACR 70 respons*	0 (0 %)	15 (29 %)	27 (35 %)	2 (2 %)	27 (27 %)	20 (20 %)
PASI respons (% av pasienter) ^b						
N				87	83	82
PASI 75 respons*				1 (1 %)	50 (60 %)	40 (48,8 %)

* ITT-analyse hvor pasienter med manglende data ble inkludert som ikke-respondere.

^a Data fra uke 98 for studie 10 inkluderer kombinert placebo crossover og infliksimab-pasienter som ble med i den ublindete forlengelsen.

^b Basert på pasienter med PASI $\geq 2,5$ ved utgangspunktet for studie 10, og pasienter med ≥ 3 % BSA psoriasis-hudinnblanding ved utgangspunktet i studie 11.

** PASI 75-respons for studie 10 er ikke inkludert pga. lav N; $p < 0,001$ for infliksimab vs. placebo ved uke 24 for studie 11.

I studie 10 og studie 11 i pasienter med aktiv psoriasisartritt ble klinisk respons observert så tidlig som i uke 2 og opprettholdt gjennom uke 98 respektive uke 54. Effekt er vist med og uten samtidig behandling med metotreksat. Reduksjon i parametere for perifere aktivitetskarakteristika ved psoriasisartritt (slik som antall hovne ledd, antall smertefulle/ømme ledd, daktylitt og tilstedeværelse av entesopati) ble sett hos pasienter behandlet med infliksimab.

Røntgenendringer ble evaluert i studie 11. Røntgenbilder av hender og føtter ble tatt ved utgangspunktet, ved uke 24 og 54. Infliksimabbehandling reduserte progresjonshastigheten av perifer leddskade sammenlignet med placebobehandling ved uke 24 primært endepunkt, målt som endring fra utgangspunktet i total modifisert vdH-S skåre (gjennomsnitt $\pm$ SD-skåre var $0,82 \pm 2,62$ i placebogruppen sammenlignet med $-0,70 \pm 2,53$ i infliksimabgruppen; $p < 0,001$). I infliksimab-gruppen var gjennomsnittsendringen i total modifisert vdH-S-skåre fortsatt under 0 ved uke 54.

Pasienter behandlet med infliksimab viste signifikant forbedring i fysisk funksjon målt med HAQ. Signifikant forbedring i helserelatert livskvalitet ble også vist målt som en sum av fysiske og mentale komponenter i SF-36 i studie 11.

Psoriasis hos voksne

Effekten av infliksimab ble vurdert i to multisenter, randomiserte, dobbeltblinde studier. Pasienter i begge studier hadde plakkpsoriasis (Body Surface Area [BSA] ≥ 10 % og Psoriasis Area and Severity Indeks [PASI] score ≥ 12). Det primære endepunktet i begge studiene var prosentandelen av pasienter som oppnådde ≥ 75 % forbedring i PASI fra utgangsnivåene i uke 10.

Studie 12 vurderte effekten av infliksimab-induksjonsterapi hos 249 pasienter med plakkpsoriasis som tidligere hadde fått PUVA eller systemisk behandling. Pasientene fikk enten 3 eller 5 mg/kg

infliksimab eller placeboinfusjoner i uke 0, 2 og 6. Pasienter med en PGA-score ≥ 3 var egnet til å få en ytterligere infusjon av den samme behandlingen i uke 26.

I studie 12 hos pasienter med plakkpsoriasis var andelen av pasienter som oppnådde PASI 75 i uke 10, 71,7 % i gruppen som fikk 3 mg/kg infliksimab, 87,9 % i gruppen som fikk 5 mg/kg infliksimab og 5,9 % i placebogruppen ($p < 0,001$). Ved uke 26, 20 uker etter den siste induksjonsdosen var 30 % av pasientene i 5 mg/kg-gruppen og 13,8 % av pasientene i 3 mg/kg-gruppen PASI 75-respondere. Mellom uke 6 og 26 gikk psoriasissymptomene gradvis tilbake med en mediantid på tilbakefall av sykdom på > 20 uker. Ingen reboundeffekt ble sett.

Studie 13 vurderte effekten av infliksimabinduksjon og vedlikeholdsbehandling hos 378 pasienter med plakkpsoriasis. Pasientene fikk 5 mg/kg infliksimab- eller placeboinfusjoner i uke 0, 2 og 6 etterfulgt av vedlikeholdsbehandling hver 8. uke helt til uke 22 i placebogruppen og til uke 46 i infliksimabgruppen. I uke 24 ble placebogruppen krysset over til infliksimab induksjonsterapi (5 mg/kg) etterfulgt av infliksimab vedlikeholdsbehandling (5 mg/kg). Neglpsoriasis ble vurdert ved å bruke Nail Psoriasis Severity Indeks (NAPSI). Tidligere behandling med PUVA, metotreksat, ciklosporin eller acitretin hadde blitt gitt til 71,4 % av pasientene, men de var ikke nødvendigvis behandlingsresistente. De viktigste resultatene er presentert i Tabell 10. Hos infliksimabbehandlede pasienter så man signifikante PASI 50-responser ved første visitt (uke 2) og PASI 75-responser ved andre visitt (uke 6). Effekten var lik i undergruppen av pasienter som tidligere hadde blitt utsatt for systemisk behandling sammenlignet med den totale studiepopulasjonen.

Tabell 10
Oppsummering av PASI-respons, PGA-respons og prosentandel av pasienter med negler fri for psoriasis i uke 10, 24 og 50. Studie 13.

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

-
- ^a $p < 0,001$, for hver infliksimab-behandlingsgruppe vs. kontroll.
^b $n = 292$.
^c Analysen var basert på pasienter med neglpsoriasis ved utgangspunktet (81,8 % av pasientene). Gjennomsnittlig utgangspunkt NAPSI-score var 4,6 og 4,3 i infliksimab og placebogruppen.

Signifikante forbedringer fra utgangspunktet ble vist i DLQI ($p < 0,001$) og de fysiske og mentale komponentskårene av SF 36 ($p < 0,001$ for hver komponentsammenligning).

Pediatrisk populasjon

Crohns sykdom hos barn (6 til 17 år)

I studie 14 på pediatrisk Crohns sykdom fikk 112 pasienter (6 til 17 år, medianalder 13,0 år) med moderat til alvorlig, aktiv Crohns sykdom (median pediatrisk CDAI på 40) og inadekvat respons på konvensjonelle behandlinger, 5 mg/kg infliksimab ved uke 0, 2 og 6. Alle pasientene måtte stå på stabile doser av 6-merkaptopurin, azatioprin eller metotreksat (35 % stod også på kortikosteroider i utgangspunktet). Pasienter med klinisk respons i uke 10, vurdert av utprøveren, ble randomisert og fikk 5 mg/kg infliksimab hver 8. uke eller hver 12. uke som vedlikeholdsbehandling. Ved tap av respons under vedlikeholdsbehandling, var det tillatt å gå over til en høyere dose (10 mg/kg) og/eller kortere doseringsintervall (hver 8. uke). Trettito (32) evaluerbare barn endret dosering (9 pasienter som fikk infusjoner hver 8. uke og 23 pasienter som fikk infusjoner hver 12. uke). Tjuefire av disse pasientene (75 %) fikk igjen klinisk respons etter doseendring.

Andelen pasienter med klinisk respons ved uke 10 var 88,4 % (99/112). Andelen pasienter som oppnådde klinisk remisjon ved uke 10 var 58,9 % (66/112).

Ved uke 30 var andelen pasienter med klinisk remisjon høyere i gruppen som fikk infusjoner hver 8. uke (59,6 %, 31/52) enn i gruppen som fikk infusjoner hver 12. uke (35,3 %, 18/51; $p = 0,013$). Ved uke 54 var tallene 55,8 % (29/52) og 23,5 % (12/51) for gruppene som fikk vedlikeholdsbehandling henholdsvis hver 8. og 12. uke ($p < 0,001$).

Data om fistler ble utledet fra PCDAI-poeng. Av de 22 pasientene som hadde fistler i utgangspunktet, hadde 63,6 % (14/22), 59,1 % (13/22) og 68,2 % (15/22) fullstendig fistelrespons i henholdsvis uke 10, 30 og 54 i de kombinerte vedlikeholdsgruppene med infusjoner hver 8. og 12. uke.

I tillegg ble det sett en statistisk og klinisk signifikant forbedring av livskvalitet og høyde, samt en signifikant reduksjon i bruk av kortikosteroider sammenlignet med utgangsverdiene.

Ulcerøs kolitt hos barn (6 til 17 år)

Sikkerhet og effekt av infliksimab ble vurdert i en multisenter, randomisert, åpen, klinisk studie (studie 15) med parallelle grupper med 60 pediatriske pasienter i alderen 6 til 17 år (median alder 14,5 år) med moderat til alvorlig aktiv ulcerøs kolitt (Mayo score 6 til 12; endoskopisk subscore ≥ 2) med en inadekvat respons på konvensjonell behandling. Ved baseline fikk 53 % av pasientene immunmodulerende behandling (6-MP, AZA og/eller MTX) og 62 % av pasientene fikk kortikosteroider. Seponering av immunmodulerende midler og nedtrapping av kortikosteroider var tillatt etter uke 0.

Alle pasienter fikk innledende behandling med 5 mg/kg infliksimab ved uke 0, 2, og 6. Pasienter som ikke responderte på infliksimab ved uke 8 ($n = 15$) fikk ikke videre behandling med legemidlet og kom tilbake for en sikkerhetsoppfølging. Ved uke 8 ble 45 pasienter randomisert og fikk 5 mg/kg infliksimab hver 8. uke eller hver 12. uke som vedlikeholdsbehandling.

Andelen pasienter med klinisk respons ved uke 8 var 73,3 % (44/60). Klinisk respons ved uke 8 var lik for de med eller uten samtidig bruk av immunmodulerende middel ved baseline. Klinisk remisjon ved uke 8 var 33,3 % (17/51) målt med PUCAI (Paediatric Ulcerative Colitis Activity Index) score.

Ved uke 54 var andelen pasienter i klinisk remisjon, målt med PUCAI score, 38 % (8/21) i gruppen som fikk vedlikeholdsbehandling hver 8. uke og 18 % (4/22) i gruppen som fikk vedlikeholdsbehandling hver 12. uke. For pasienter som fikk kortikosteroider ved baseline var andelen pasienter i remisjon og uten kortikosteroidbehandling ved uke 54 38,5 % (5/13) for gruppen som fikk vedlikeholdsbehandling hver 8. uke og 0 % (0/13) for gruppen som fikk vedlikeholdsbehandling hver 12. uke.

I denne studien var det flere pasienter i aldersgruppen 12 til 17 år enn i aldersgruppen 6 til 11 år (45/60 vs. 15/60). Selv om antallet pasienter i hver undergruppe er for lavt til å trekke avgjørende konklusjoner rundt alderens betydning, var det et høyere antall pasienter i den lavere aldersgruppen som trappet opp dosen eller avsluttet behandling på grunn av utilstrekkelig effekt.

Andre pediatriske indikasjoner

Det europeiske legemiddelkontoret (The European Medicines Agency) har gitt unntak fra forpliktelsen til å presentere resultater fra studier med referanseproduktet som inneholder infliksimab i alle undergrupper av den pediatriske populasjonen med revmatoid artritt, juvenil idiopatisk artritt, psoriasisartritt, ankyloserende spondylitt, psoriasis og Crohns sykdom (se pkt, 4.2 for informasjon vedrørende pediatrisk bruk).

5.2 Farmakokinetiske egenskaper

Intravenøse enkeltinfusjoner av infliksimab på 1, 3, 5, 10 eller 20 mg/kg ga lineære, doseavhengige økninger av den maksimale serumkonsentrasjonen ($C_{\max}$) og arealet under kurven for konsentrasjon/tid (AUC). Distribusjonsvolumet ved likevekt (median V_d på 3,0 til 4,1 liter) var uavhengig av dosen som ble gitt, og indikerte at infliksimab hovedsakelig distribueres innenfor blodkarene. Ingen tidsavhengig farmakokinetikk ble vist. Elimineringsveiene for infliksimab er ikke karakterisert. Uforandret infliksimab er ikke påvist i urin. Ingen store alders- eller vektrelaterte forskjeller i clearance eller distribusjonsvolum ble observert hos pasienter med revmatoid artritt. Farmakokinetikken til infliksimab hos eldre pasienter er ikke undersøkt. Ingen studier er gjort på pasienter med lever- eller nyresykdommer.

Ved engangsdoser på 3, 5 eller 10 mg/kg var medianverdiene for $C_{\max}$ på henholdsvis 77, 118 og 277 mikrogram/ml. Medianverdien for terminal halveringstid lå ved disse dosene mellom 8 og 9,5 dager. Hos de fleste pasientene kunne infliksimab detekteres i serum i minst 8 uker etter den anbefalte enkeltdosen på 5 mg/kg ved Crohns sykdom og etter vedlikeholdsdosen på 3 mg/kg hver 8. uke ved revmatoid artritt.

Fornytt behandling med infliksimab (5 mg/kg ved 0, 2 og 6 uker ved fistulerende Crohns sykdom, 3 eller 10 mg/kg hver 4. uke eller hver 8. uke ved revmatoid artritt) resulterte i en lett akkumulering av infliksimab i serum etter den andre dosen. Ingen ytterligere klinisk relevant akkumulering ble observert. Hos de fleste pasientene med fistulerende Crohns sykdom, ble infliksimab detektert i serum i 12 uker (variasjonsbredde 4–28 uker) etter administrering av regimet.

Pediatrisk populasjon

Farmakokinetisk populasjonsanalyse basert på data fra pasienter med ulcerøs kolitt (n = 60), Crohns sykdom (n = 112), juvenil revmatoid artritt (n = 117) og Kawasakis sykdom (n = 16) med en samlet aldersvariasjon fra 2 måneder til 17 år indikerte at eksponering for infliksimab var avhengig av kroppsvekt på en ikke-lineær måte. Etter administrering av 5 mg/kg infliksimab hver 8. uke, var den anslåtte median "steady-state" infliksimab-eksponeringen (areal under konsentrasjon-tids kurven ved "steady state", AUC_{ss}) hos pediatriske pasienter i alderen 6 år til 17 år ca. 20 % lavere enn antatt median "steady-state" legemiddeleksponering hos voksne. Den mediane AUC_{ss} hos pediatriske pasienter i alderen 2 år til under 6 år var antatt å være ca. 40 % lavere enn hos voksne, selv om antallet pasienter som bekrefter dette estimatet er begrenset.

5.3 Prekliniske sikkerhetsdata

Infliksimum kryssreagerer ikke med TNF α fra andre arter enn menneske og sjimpanse. Konvensjonelle prekliniske sikkerhetsdata for infliksimum er derfor begrenset. I en studie av utviklingstoksisitet utført på mus, ved bruk av analoge antistoffer som selektivt hemmer den funksjonelle aktiviteten av muse-TNF α , viste ingen maternell toksisitet, embryotoksisitet eller teratogenitet. I en studie på fertilitet og generell reproduksjonsevne minsket antallet drektige mus etter administrering av samme analoge antistoff. Det er ikke kjent om disse funnene skyldtes effekter hos hannene og/eller hunnene. I en 6-måneders flerdose toksisitetsstudie i mus hvor samme analoge antistoff mot muse-TNF α ble brukt, ble det observert krystallutfellinger på linsekapslene til noen av de behandlede hannmusene. Ingen spesifikke øyeundersøkelser er utført hos pasienter for å undersøke betydningen av dette funnet hos mennesker. Ingen langtidsstudier er utført for å evaluere infliksimums karsinogene potensiale. Studier med mus som mangler TNF α viste ingen økning i tumorer når de ble utsatt for kjente tumorinitiatorer og/eller -promotere.

6. FARMASØYTISKE OPPLYSNINGER

6.1 Fortegnelse over hjelpestoffer

Dinatriumsuksinatheksahydrat
Ravsyre
Sakkarose
Polysorbat 80

6.2 Uforlikelighet

Da det ikke foreligger forlikelighetsstudier, bør dette legemidlet ikke blandes med andre legemidler.

6.3 Holdbarhet

Før rekonstituering

4 år ved 2 °C – 8 °C.

Zessly kan oppbevares ved temperaturer opp til maksimum 30 °C i en enkelt periode på inntil 6 måneder, men ikke utover den opprinnelige utløpsdatoen. Den nye utløpsdatoen må skrives på kartongen. Når Zessly først er fjernet fra kjølig lagring må det ikke settes tilbake i kjøleskap igjen.

Etter rekonstituering

Den rekonstituerte oppløsningen har vist kjemisk og fysisk stabilitet i 24 timer ved 2 °C – 30 °C. Fra et mikrobiologisk synspunkt bør produktet brukes så snart som mulig, men innen 3 timer etter rekonstituering og fortynning. Dersom det ikke brukes umiddelbart, er oppbevaringstid og oppbevaringsforhold før bruk brukerens eget ansvar og skal ikke være lenger enn 24 timer ved 2 °C - 8 °C.

6.4 Oppbevaringsbetingelser

Oppbevares i kjøleskap (2 °C – 8 °C).

For oppbevaringsbetingelser ved høyst 30 °C før rekonstituering av legemidlet, se pkt. 6.3.

For oppbevaringsbetingelser etter rekonstituering av legemidlet, se pkt. 6.3.

6.5 Emballasje (type og innhold)

Hetteglass av type-1-glass med gummikork, dekket av aluminiumsfolie og beskyttet av et plastlokk.

Zessly finnes tilgjengelig i pakninger med 1, 2, 3, 4 eller 5 hetteglass.

Ikke alle pakningsstørrelser vil nødvendigvis bli markedsført.

6.6 Spesielle forholdsregler for destruksjon og annen håndtering

1. Beregn dosen og antall Zessly hetteglass som behøves. Hvert Zessly hetteglass inneholder 100 mg infliksimab. Beregn det totale volumet av rekonstituert Zesslykonsentrat som behøves.
2. Arbeid under aseptiske forhold. Rekonstituer innholdet i hvert Zessly hetteglass med 10 ml vann til injeksjonsvæsker ved hjelp av en sprøyte med en 21 gauge (0,8 mm) eller tynnere nål. Ta av lokket på hetteglasset og tørk av toppen med en 70 % spritserviett. Før injeksjonsnålen inn i hetteglasset gjennom midten av gummiproppen og rett strålen med vann til injeksjonsvæsker ned langs siden av hetteglasset. Rotér hetteglasset forsiktig til det lyofiliserte pulveret er fullstendig oppløst. Unngå å rotere hetteglasset kraftig og for lenge. **SKAL IKKE RISTES.** Skumdannelse ved rekonstituering er ikke uvanlig. La konsentratet hvile i 5 minutter. Kontroller at oppløsningen er fargeløs til lysebrun, og opaliserende. Fordi infliksimab er et protein kan oppløsningen danne enkelte fine, gjennomsiktige partikler. Hvis det kan observeres synlige, ugjennomsiktige partikler, misfarging eller fremmedlegemer, skal oppløsningen ikke brukes.
3. Fortynn det totale volumet av det rekonstituerte Zessly-konsentratet til 250 ml med natriumklorid 9 mg/ml (0,9 %) injeksjonsvæske. Ingen andre fortynningsvæsker må brukes til å fortynne det rekonstituerte Zessly-konsentratet. Fortynningen kan gjøres ved å trekke ut et volum natriumklorid 9 mg/ml (0,9 %) injeksjonsvæske fra en 250 ml glassflaske eller infusjonspose som tilsvarer volumet av det rekonstituerte Zessly-konsentratet. Tilsett langsomt det totale volumet med rekonstituert Zessly-konsentrat til 250 ml infusjonsflasken eller infusjonsposen. Bland forsiktig.
4. Infusjonsvæsken skal gis over et tidsrom på minst den infusjonstiden som er anbefalt (se pkt. 4.2). Bruk kun et infusjonssett med et innebygd, sterilt, ikke-pyrogen filter med lav proteinbinding (porestørrelse 1,2 mikrometer eller mindre). Fordi oppløsningen ikke inneholder konserveringsmidler, anbefales det at infusjon av oppløsningen begynner så snart som mulig og innen 3 timer etter rekonstituering og fortynning. Når rekonstituering og fortynning utføres under aseptiske forhold, kan infusjonsvæsken av Zessly brukes innen 24 timer dersom den oppbevares ved 2 °C – 8 °C. Eventuell oppløsning som er til overs skal ikke oppbevares for gjenbruk.
5. Det er ikke utført fysikalsk-biokjemiske kompatibilitetsundersøkelser for å vurdere samtidig infusjon av Zessly og andre stoffer. Ikke infunder Zessly samtidig og i samme infusjonsslange som andre stoffer.
6. Zessly skal inspiseres visuelt for partikler eller misfarging før bruk. Hvis det kan observeres synlige, ugjennomsiktige partikler, misfarging eller fremmedlegemer, skal oppløsningen ikke brukes.
7. Ikke anvendt legemiddel samt avfall bør destrueres i overensstemmelse med lokale krav.

7. INNEHAVER AV MARKEDSFØRINGSTILLATELSEN

Sandoz GmbH
Biochemiestr. 10

6250 Kundl
Østerrike

8. MARKEDSFØRINGSTILLATELSESNUMMER (NUMRE)

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

9. DATO FOR FØRSTE MARKEDSFØRINGSTILLATELSE / SISTE FORNYELSE

Dato for første markedsføringstillatelse: 18. mai 2018
Dato for siste fornyelse: 28. november 2022

10. OPPDATERINGSDATO

Detaljert informasjon om dette legemiddel er tilgjengelig på nettstedet til Det europeiske legemiddelkontoret (The European Medicines Agency) <http://www.ema.europa.eu/>

VEDLEGG II

- A. TILVIRKER(E) AV BIOLOGISK(E) VIRKESTOFF(ER) OG TILVIRKER(E) ANSVARLIG FOR BATCH RELEASE**
- B. VILKÅR ELLER RESTRIKSJONER VEDRØRENDE LEVERANSE OG BRUK**
- C. ANDRE VILKÅR OG KRAV TIL MARKEDSFØRINGSTILLATELSEN**
- D. VILKÅR ELLER RESTRIKSJONER VEDRØRENDE SIKKER OG EFFEKTIV BRUK AV LEGEMIDLET**

A. TILVIRKER(E) AV BIOLOGISK(E) VIRKESTOFF(ER) OG TILVIRKER(E) ANSVARLIG FOR BATCH RELEASE

Navn og adresse til tilvirker(e) av biologisk(e) virkestoff(er)

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

Navn og adresse til tilvirker(e) ansvarlig for batch release

Sandoz GmbH
Biochemiestr. 10
6336 Langkampfen
ØSTERRIKE

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

I pakningsvedlegget skal det stå navn og adresse til tilvirkeren som er ansvarlig for batch release for gjeldende batch.

B. VILKÅR ELLER RESTRIKSJONER VEDRØRENDE LEVERANSE OG BRUK

Legemiddel underlagt begrenset forskrivning (se Vedlegg I, Preparatomtale, pkt. 4.2).

C. ANDRE VILKÅR OG KRAV TIL MARKEDSFØRINGSTILLATELSEN

- **Periodiske sikkerhetsoppdateringsrapporter (PSUR-er)**

Kravene for innsendelse av periodiske sikkerhetsoppdateringsrapporter (PSUR-er) for dette legemidlet er angitt i EURD-listen (European Union Reference Date list), som gjort rede for i Artikkel 107c(7) av direktiv 2001/83/EF og i enhver oppdatering av EURD-listen som publiseres på nettstedet til Det europeiske legemiddelkontoret (the European Medicines Agency).

D. VILKÅR ELLER RESTRIKSJONER VEDRØRENDE SIKKER OG EFFEKTIV BRUK AV LEGEMIDLET

- **Risikohåndteringsplan (RMP)**

Innehaver av markedsføringstillatelsen skal gjennomføre de nødvendige aktiviteter og intervensjoner vedrørende legemiddelovervåkning spesifisert i godkjent RMP presentert i Modul 1.8.2 i markedsføringstillatelsen samt enhver godkjent påfølgende oppdatering av RMP.

En oppdatert RMP skal sendes inn:

- på forespørsel fra Det europeiske legemiddelkontoret (the European Medicines Agency);
- når risikohåndteringssystemet er modifisert, spesielt som resultat av at det fremkommer ny informasjon som kan lede til en betydelig endring i nytte/risiko profilen eller som resultat av at en viktig milepel (legemiddelovervåkning eller risikominimering) er nådd.

- **Andre risikominimeringsaktiviteter**

Opplæringsmaterialet består av et pasientkort som skal beholdes av pasienten. Kortet er ment for å være en påminnelse om å registrere datoer og utfall av spesifikke tester, og for å fasilitere pasientens deling av spesifikk informasjon med helsepersonell som behandler pasienten, om pågående behandling med preparatet.

Pasientkortet skal inneholde følgende hovedbudskap:

- En påminnelse til pasientene om å vise pasientkortet til alt behandlende helsepersonell, inkludert i nødstilfeller, og for å informere helsepersonell om at pasienten bruker Zessly
- En merknad om at handelsnavnet og batchnummeret skal registreres
- Bestemmelse om å registrere type, dato og resultat av TB-screening
- At behandling med Zessly kan øke risikoen for alvorlige infeksjoner/sepsis, opportunistiske infeksjoner, tuberkulose, hepatitt B-reaktivering og BCG-utbrudd hos spedbarn eksponert for infliksimab *in utero* eller via amming, og når man skal oppsøke lege
- Kontaktopplysninger til foreskriver

VEDLEGG III
MERKING OG PAKNINGSVEDLEGG

A. MERKING

OPPLYSNINGER, SOM SKAL ANGIS PÅ DEN YTRE EMBALLASJE**YTTERKARTONG****1. LEGEMIDLETS NAVN**

Zessly 100 mg pulver til konsentrat til infusjonsvæske, oppløsning
infliksimab (infiximab)

2. DEKLARASJON AV VIRKESTOFF(ER)

Hvert hetteglass inneholder 100 mg infliksimab.
Etter rekonstituering inneholder hver ml 10 mg infliksimab.

3. LISTE OVER HJELPESTOFFER

Hjelpestoffer: Dinatriumsuksinatheksahydrat, ravsyre, sakkarose, polysorbat 80.

4. LEGEMIDDELFORM OG INNHOLD (PAKNINGSSTØRRELSE)

Pulver til konsentrat til infusjonsvæske, oppløsning

1 hetteglass 100 mg
2 hetteglass 100 mg
3 hetteglass 100 mg
4 hetteglass 100 mg
5 hetteglass 100 mg

5. ADMINISTRASJONSMÅTE OG ADMINISTRASJONSVEI(ER)

Les pakningsvedlegget før bruk.
Intravenøs bruk.
Fortynnes før bruk.

6. ADVARSEL OM AT LEGEMIDLET SKAL OPPBEVARES UTILGJENGELIG FOR BARN

Oppbevares utilgjengelig for barn.

7. EVENTUELLE ANDRE SPESIELLE ADVARSLER**8. UTLØPSDATO**

EXP
EXP utenfor kjøleskap: _____

9. OPPBEVARINGSBETINGELSER

Oppbevares i kjøleskap.

Kan oppbevares ved temperaturer inntil 30 °C i en enkelt periode på inntil 6 måneder, men ikke utover den opprinnelige utløpsdatoen.

10. EVENTUELLE SPESIELLE FORHOLDSREGLER VED DESTRUKSJON AV UBRUKTE LEGEMIDLER ELLER AVFALL**11. NAVN OG ADRESSE PÅ INNEHAVEREN AV MARKEDSFØRINGSTILLATELSEN**

Sandoz GmbH
Biochemiestr. 10
6250 Kundl
Østerrike

12. MARKEDSFØRINGSTILLATELSESNUMMER (NUMRE)

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

13. PRODUKSJONSNUMMER

Lot

14. GENERELL KLASSEFIKASJON FOR UTOLEVERING**15. BRUKSANVISNING****16. INFORMASJON PÅ BLINDESKRIFT**

Begrunnelse for å ikke inkludere blindeskrift er akseptert.

17. SIKKERHETSANORDNING (UNIK IDENTITET) – TODIMENSJONAL STREKKODE

Todimensjonal strekkode, inkludert unik identitet

18. SIKKERHETSANORDNING (UNIK IDENTITET) – I ET FORMAT LESBART FOR MENNESKER

PC
SN
NN

MINSTEKRAV TIL OPPLYSNINGER SOM SKAL ANGIS PÅ SMÅ INDRE EMBALLASJER

HETTEGLASS ETIKETT

1. LEGEMIDLETS NAVN OG ADMINISTRASJONSVEI

Zessly 100 mg pulver til konsentrat
influximab (influximab)
Kun i.v. bruk

2. ADMINISTRASJONSMÅTE

Intravenøs bruk etter rekonstituering og fortynning.

3. UTLØPSDATO

EXP

4. PRODUKSJONSNUMMER

Lot

5. INNHOLD ANGITT ETTER VEKT, VOLUM ELLER ANTALL DOSER

100 mg

6. ANNET

B. PAKNINGSVEDLEGG

Pakningsvedlegg: Informasjon til brukeren

Zessly 100 mg pulver til konsentrat til infusjonsvæske, oppløsning infliksimab (infliximab)

Les nøye gjennom dette pakningsvedlegget før du begynner å bruke dette legemidlet. Det inneholder informasjon som er viktig for deg.

- Ta vare på dette pakningsvedlegget. Du kan få behov for å lese det igjen.
- Legen din vil også gi deg et pasientkort som inneholder viktig sikkerhetsinformasjon som du må være oppmerksom på før og under din behandling med Zessly.
- Hvis du har ytterligere spørsmål, kontakt lege.
- Dette legemidlet er skrevet ut kun til deg. Ikke gi det videre til andre. Det kan skade dem, selv om de har symptomer på sykdom som ligner dine.
- Kontakt lege dersom du opplever bivirkninger, inkludert mulige bivirkninger som ikke er nevnt i dette pakningsvedlegget. Se avsnitt 4.

I dette pakningsvedlegget finner du informasjon om:

1. Hva Zessly er og hva det brukes mot
2. Hva du må vite før du Zessly
3. Hvordan Zessly vil bli gitt
4. Mulige bivirkninger
5. Hvordan du oppbevarer Zessly
6. Innholdet i pakningen og ytterligere informasjon

1. Hva Zessly er og hva det brukes mot

Zessly inneholder virkestoffet infliksimab. Infliksimab er en type monoklonalt antistoff – en type protein som festes til et spesifikt mål i kroppen som kalles TNF (tumornekrosefaktor)-alfa.

Zessly tilhører en gruppe legemidler kalt ”TNF-hemmere”. Det brukes av voksne ved følgende betennelsessykdommer:

- Revmatoid artritt
- Psoriasisartritt
- Ankyloserende spondylitt (Bekhterevs sykdom)
- Psoriasis

Zessly brukes også av voksne og barn som er 6 år eller eldre ved:

- Crohns sykdom
- Ulcerøs kolitt

Zessly virker ved å feste seg selektivt til TNF-alfa og blokkere for dets virkning. TNF-alfa er involvert i betennelsesprosesser i kroppen, så ved å blokkere det kan betennelsen i kroppen din reduseres.

Revmatoid artritt

Revmatoid artritt er en betennelsessykdom i leddene. Hvis du har aktiv revmatoid artritt, vil du først bli gitt andre legemidler. Dersom du ikke får tilfredsstillende effekt av disse legemidlene, vil du få Zessly som du vil ta i kombinasjon med et annet legemiddel kalt metotreksat for å:

- Redusere tegnene og symptomene på sykdommen din
- Forsinke utviklingen av skaden i leddene dine
- Forbedre din fysiske funksjon.

Psoriasisartritt

Psoriasisartritt er en betennelsessykdom i leddene, vanligvis forbundet med psoriasis. Hvis du har aktiv psoriasisartritt, vil du først bli gitt andre legemidler. Dersom du ikke får tilfredsstillende effekt av disse legemidlene, vil du få Zessly for å:

- Redusere tegnene og symptomene på sykdommen din
- Forsinke utviklingen av skaden i leddene dine
- Forbedre din fysiske funksjon.

Ankyloserende spondylitt (Bekhterevs sykdom)

Ankyloserende spondylitt er en betennelsessykdom i ryggstøylen. Hvis du har ankyloserende spondylitt vil du først bli gitt andre legemidler. Dersom du ikke får tilfredsstillende effekt av disse legemidlene, vil du få Zessly for å:

- Redusere tegnene og symptomene på sykdommen din
- Forbedre din fysiske funksjon.

Psoriasis

Psoriasis er en betennelsessykdom i huden. Dersom du har moderat til alvorlig plakkpsoriasis vil du først bli gitt andre legemidler eller behandlinger, slik som lysbehandling. Dersom du ikke får tilfredsstillende effekt av disse legemidlene eller behandlingene vil du få Zessly for å redusere tegnene og symptomene på sykdommen din.

Ulcerøs kolitt

Ulcerøs kolitt er en betennelsessykdom i tarmen. Hvis du har ulcerøs kolitt vil du først bli gitt andre legemidler. Dersom du ikke får tilfredsstillende effekt av disse legemidlene, vil du få Zessly for å behandle sykdommen din.

Crohns sykdom

Crohns sykdom er en betennelsessykdom i tarmen. Hvis du har Crohns sykdom vil du først bli gitt andre legemidler. Dersom du ikke får tilfredsstillende effekt av disse legemidlene, vil du få Zessly for å:

- Behandle aktiv Crohns sykdom
- Redusere antall unormale åpninger (fistler) mellom tarmen og huden din som ikke har blitt kontrollert med andre legemidler eller kirurgi.

2. Hva du må vite før du får Zessly

Du bør ikke få Zessly dersom:

- Du er allergisk overfor infliksimab eller overfor noen av de andre innholdsstoffene i dette legemidlet (listet opp i avsnitt 6).
- Du er allergisk (overfølsom) overfor proteiner som kommer fra mus.
- Du har tuberkulose (TB) eller en annen alvorlig infeksjon, slik som lungebetennelse eller blodforgiftning.
- Du har moderat eller alvorlig hjertesvikt.

Bruk ikke Zessly dersom noe av det over gjelder deg. Hvis du er usikker, snakk med legen din før du får Zessly.

Advarsler og forsiktighetsregler

Rådfør deg med legen din før eller under behandling med Zessly hvis du har:

Hatt behandling med et legemiddel som inneholder infliksimab tidligere

- Informer legen dersom du tidligere har vært behandlet med legemidler som inneholder infliksimab og nå starter behandling med Zessly igjen.
- Hvis du har hatt en pause i behandlingen med infliksimab på mer enn 16 uker, er det en høyere risiko for allergiske reaksjoner når du starter behandlingen igjen.

Infeksjoner

- Informer legen din før du får Zessly dersom du har en infeksjon, selv om den er mindre alvorlig.

- Informer legen din før du får Zessly dersom du har oppholdt deg i eller reist til områder hvor infeksjoner som kalles histoplasmose, coccidioidomykose eller blastomykose er vanlige. Disse infeksjonene forårsakes av en spesifikk type sopp som kan påvirke lungene eller andre deler av kroppen din.
- Du kan lettere få infeksjoner når du behandles med Zessly. Du kan ha en større risiko dersom du er 65 år eller eldre.
- Disse infeksjonene kan være alvorlige og inkluderer tuberkulose, infeksjoner forårsaket av virus, sopp, bakterier eller andre organismer i miljøet og blodforgiftning, som kan være livstruende.

Informér legen din umiddelbart hvis du får tegn på infeksjoner under behandlingen med Zessly. Tegnene inkluderer feber, hoste, influensalignende symptomer, følelse av uvelhet, rød eller varm hud, sår eller tannproblemer. Legen din kan anbefale midlertidig stans i behandlingen med Zessly.

Tuberkulose (TB)

- Det er veldig viktig at du informerer legen dersom du tidligere har hatt TB eller dersom du har vært i nær kontakt med noen som har hatt eller har TB.
- Legen din vil teste deg for å se om du har TB. Tilfeller av TB er blitt rapportert hos pasienter behandlet med infliksimab, også hos pasienter som allerede har blitt behandlet med legemidler mot TB. Legen din vil notere disse testene på pasientkortet ditt.
- Hvis legen mener du har en risiko for TB, kan du bli behandlet med legemidler mot TB før du får Zessly.

Informér legen din umiddelbart dersom du får tegn på TB under behandling med Zessly. Tegn inkluderer vedvarende hoste, vekttap, tretthetsfølelse, feber, nattesvette.

Hepatitt B-virus

- Informer legen din før du får Zessly dersom du er bærer av hepatitt B eller har hatt det tidligere.
- Informer legen din dersom du tror du kan være i risiko for å bli smittet av hepatitt.
- Legen din skal teste deg for hepatitt B-virus.
- Behandling med TNF-hemmere som Zessly kan føre til reaktivering av hepatitt B-virus hos pasienter som bærer dette viruset, noe som i enkelte tilfeller kan være livstruende.

Hjerteproblemer

- Informer legen din dersom du har noen hjerteproblemer, slik som mild hjertesvikt.
- Legen din vil overvåke hjertet ditt nøye.

Informér legen din umiddelbart dersom du får nye eller forverrede tegn på hjertesvikt under behandlingen med Zessly. Tegnene inkluderer kortpustethet eller hevelse i føttene dine.

Kreft og lymfomer

- Informer legen din før du får Zessly dersom du har eller noen gang har hatt lymfomer (en type blodkreft) eller en annen type kreft.
- Pasienter med alvorlig revmatoid artritt, som har hatt sykdommen i lang tid, kan ha høyere risiko for å utvikle lymfomer.
- Barn og voksne som tar Zessly kan ha økt risiko for å utvikle lymfomer eller andre krefttyper.
- Noen pasienter som har fått TNF-hemmere, inkludert infliksimab, har utviklet en sjelden form for kreft kalt hepatosplenisk T-cellelymfom. De fleste av disse pasientene var tenåringsgutter eller unge menn, og de fleste hadde enten Crohns sykdom eller ulcerøs kolitt. Denne typen kreft har vanligvis resultert i død. Nesten alle disse pasientene hadde i tillegg fått legemidler som inneholder azatioprin eller 6-merkaptopurin i tillegg til TNF-hemmere.
- Noen pasienter behandlet med infliksimab har utviklet visse typer hudkreft. Kontakt legen din dersom huden eller utvekster på huden endrer seg under eller etter behandling.
- Noen kvinner som ble behandlet med infliksimab mot revmatoid artritt har utviklet livmorhalskreft. Er du kvinne og får Zessly, kan legen din anbefale at du går til regelmessig undersøkelse for livmorhalskreft. Dette gjelder også dersom du er over 60 år.

Lungesykdom eller storrykere

- Informer legen din før du får Zessly dersom du har en lungesykdom kalt kronisk obstruktiv lungesykdom (KOLS) eller hvis du er storryker.
- Pasienter med KOLS og pasienter som er storrykere kan ha økt risiko for å utvikle kreft ved behandling med Zessly.

Sykdom i nervesystemet

- Informer legen din før du får Zessly dersom du har eller har hatt et problem som påvirker nervesystemet ditt. Dette inkluderer multippel sklerose, Guillain-Barrés syndrom, hvis du har anfall eller har diagnosen «optikusnevritt».
- Informer legen din umiddelbart dersom du får symptomer på en nervesykdom under behandling med Zessly. Tegnene inkluderer synsforandringer, svakhet i armer eller ben, nummenhet eller kriblende følelse i deler av kroppen din.

Unormale hudåpninger

- Informer legen din før du får Zessly dersom du har noen unormale hudåpninger (fistler).

Vaksinasjoner

- Snakk med legen din dersom du nylig har fått eller skal få en vaksine.
- Du bør få anbefalte vaksinasjoner før oppstart av behandling med Zessly. Du kan få enkelte vaksiner under behandling med Zessly, men ikke levende vaksiner (vaksiner som inneholder levende, men svekkede infeksjøs agenser), fordi de kan føre til infeksjoner.
- Hvis du fikk Zessly mens du var gravid, kan det også være en større risiko for at barnet ditt får en infeksjon som et resultat av å ha fått levende vaksine under det første leveåret. Det er viktig at du forteller legen til barnet ditt og annet helsepersonell at du bruker Zessly slik at de kan avgjøre når barnet ditt skal få en vaksine, inkludert levende vaksiner slik som BCG-vaksine (brukes til å forebygge tuberkulose).
- Hvis du ammer er det viktig at du forteller legen til spedbarnet og annet helsepersonell om at du bruker Zessly før spedbarnet får vaksine. For mer informasjon, se avsnittet om Graviditet og amming.

Behandling med terapeutiske infeksjøs agenser (smittsomme stoffer)

- Snakk med legen din dersom du nylig har fått eller skal få behandling med en terapeutisk infeksjøs agens (f.eks. instillasjon av tuberkulosevaksine i urinblære til behandling av kreft).

Operasjoner eller tannbehandlinger

- Informer legen din dersom du skal ha noen operasjoner eller tannbehandlinger.
- Informer kirurgen eller tannlegen om at du behandles med Zessly, ved å vise dem pasientkortet ditt.

Leverproblemer

- Noen pasienter som får infliksimab har utviklet alvorlige leverproblemer.

Informér legen din umiddelbart hvis du får symptomer på leverproblemer under behandling med Zessly. Tegnene inkluderer gulfarging av hud og øyne, mørkebrun farge på urin, smerter eller hevelse i øvre høyre side av mageregionen, ledd smerter, hudutslett eller feber.

Lave blodverdier

- Hos noen pasienter som får infliksimab, kan det være at kroppen ikke lager nok blodlegemer som hjelper til å bekjempe infeksjoner eller stoppe blødninger.

Informér legen din umiddelbart hvis du får symptomer på lave blodverdier under behandling med Zessly. Tegnene inkluderer vedvarende feber, får lettere blødning eller blåmerker, små røde eller lilla flekker forårsaket av blødning under huden, eller ser blek ut.

Forstyrrelser i immunsystemet

- Noen pasienter som får infliksimab har utviklet symptomer på en forstyrrelse i immunsystemet som kalles lupus.

Informér legen din umiddelbart hvis du utvikler symptomer på lupus under behandling med Zessly. Tegnene inkluderer leddsmerter eller utslett på kinn eller armer som er ømfintlig for sollys.

Barn og ungdom

Informasjonen ovenfor gjelder også for barn og ungdom. I tillegg:

- Noen barn og tenåringer som har fått TNF-hemmere, f.eks. infliksimab, har utviklet kreft, inkludert sjeldne typer kreft som noen ganger har ført til dødsfall.
- Flere barn enn voksne, som får infliksimab, utvikler infeksjoner.
- Barn bør få anbefalte vaksiner før behandling med Zessly startes opp. Barn kan få enkelte vaksiner under behandling med Zessly, men bør ikke få levende vaksiner under behandling med Zessly.

Hvis du er usikker på om noe av det over gjelder deg, snakk med legen din før du får Zessly.

Andre legemidler og Zessly

Pasienter som har betennelsessykdommer bruker allerede legemidler for å behandle sitt problem. Disse legemidlene kan forårsake bivirkninger. Legen din vil gi råd om hvilke andre legemidler du må fortsette å bruke mens du får Zessly.

Rådfør deg med legen din dersom du bruker eller nylig har brukt andre legemidler, inkludert andre legemidler mot Crohns sykdom, ulcerøs kolitt, revmatoid artritt, ankyloserende spondylitt (Bekhterevs sykdom), psoriasisartritt eller psoriasis eller reseptfrie legemidler, slik som vitaminer og naturlegemidler.

Spesielt bør du informere legen din dersom du bruker noen av følgende legemidler:

- Legemidler som påvirker immunsystemet ditt.
- Kineret (anakinra). Zessly og Kineret bør ikke brukes samtidig.
- Orencia (abatacept). Zessly og Orencia bør ikke brukes samtidig.

Når du bruker Zessly bør du ikke få levende vaksiner. Hvis du fikk Zessly da du var gravid eller hvis du bruker Zessly når du ammer, informer legen til barnet ditt og annet helsepersonell som tar seg av barnet ditt om at du bruker Zessly før barnet ditt får noen vaksiner.

Hvis du er usikker på om noe av det over gjelder deg, snakk med legen din eller apoteket før du får Zessly.

Graviditet, amming og fertilitet

- Rådfør deg med lege før du får dette legemidlet dersom du er gravid, tror at du kan være gravid eller planlegger å bli gravid. Zessly skal kun brukes under graviditet eller når du ammer dersom legen mener at det er nødvendig for deg.
- Du bør unngå å bli gravid under behandling med Zessly, og i 6 måneder etter avsluttet behandling. Diskuter bruk av prevensjon i denne perioden med legen din.
- Hvis du fikk Zessly da du var gravid, kan det være større risiko for at barnet ditt får en infeksjon.
- Det er viktig at du forteller legen til barnet ditt og annet helsepersonell om at du bruker Zessly før barnet ditt blir vaksinert. Hvis du fikk Zessly da du var gravid, kan BCG-vaksine (brukes til å forebygge tuberkulose) som gis til barnet ditt innen 12 måneder etter fødselen, føre til en infeksjon med alvorlige komplikasjoner, inkludert død. Levende vaksiner slik som BCG-vaksine bør ikke gis til barnet ditt før 12 måneder etter fødselen, med mindre ditt barns lege anbefaler noe annet. For mer informasjon, se avsnittet om vaksinasjoner.

- Hvis du ammer er det viktig at du forteller legen til spedbarnet og annet helsepersonell om at du bruker Zessly før spedbarnet får vaksine. Levende vaksiner skal ikke gis til ditt barn mens du ammer med mindre ditt barns lege anbefaler noe annet.
- Sterkt redusert antall hvite blodlegemer er blitt rapportert hos spedbarn til kvinner som ble behandlet med infliksimab under graviditeten. Hvis barnet ditt stadig har feber eller infeksjoner, kontakt legen til barnet ditt umiddelbart.

Kjøring og bruk av maskiner

Zessly påvirker sannsynligvis ikke din evne til å kjøre bil eller bruke verktøy eller maskiner. Hvis du føler deg trett, svimmel eller uvel etter å ha fått Zessly, skal du ikke kjøre bil eller bruke noen verktøy eller maskiner.

Zessly inneholder natrium

Zessly inneholder mindre enn 1 mmol natrium (23 mg) i hver doseenheter, og er så godt som «natriumfritt». Zessly blir imidlertid blandet med en oppløsning som inneholder natrium før det blir gitt til deg. Snakk med legen din dersom du står på en saltfattig diett.

3. Hvordan Zessly vil bli gitt

Revmatoid artritt

Den vanlige dosen er 3 mg per kg kroppsvekt.

Psoriasisartritt, ankyloserende spondylitt (Bekhterevs sykdom), psoriasis, ulcerøs kolitt og Crohns sykdom

Den vanlige dosen er 5 mg per kg kroppsvekt.

Hvordan Zessly blir gitt

- Zessly vil bli gitt til deg av en lege eller sykepleier.
- Legen eller sykepleieren vil tilberede legemidlet til infusjon.
- Legemidlet vil bli gitt som en infusjon (drypp) (over 2 timer) i en av blodårene dine, vanligvis i armen din. Etter den tredje behandlingen kan legen din bestemme at du skal få Zessly-dosen over 1 time.
- Du vil bli observert mens du får Zessly og i 1 til 2 timer etterpå.

Hvor mye Zessly blir gitt

- Legen vil fastsette dosen din og hvor ofte du vil få Zessly. Dette er avhengig av sykdommen din, vekten og hvor godt du responderer på Zessly.
- Tabellen nedenfor viser hvor ofte du vanligvis vil få dette legemidlet etter din første dose.

2. dose	2 uker etter din 1. behandling
3. dose	6 uker etter din 1. behandling
Ytterligere doser	Hver 6. til 8. uke avhengig av sykdommen din

Bruk av Zessly hos barn og ungdom

Zessly skal kun brukes av barn hvis de behandles for Crohns sykdom eller ulcerøs kolitt. Disse barna må være 6 år eller eldre.

Dersom du får for mye Zessly

Da dette legemidlet vil bli gitt til deg av en lege eller sykepleier er det lite sannsynlig at du vil få for mye. Det er ingen kjente bivirkninger ved å ta for mye Zessly.

Dersom du glemmer eller kommer for sent til din Zessly-infusjon

Dersom du glemmer eller kommer for sent til en avtale for å få Zessly, må du gjøre en ny avtale så snart som mulig.

Spør lege dersom du har noen spørsmål om bruken av dette legemidlet.

4. Mulige bivirkninger

Som alle legemidler kan dette legemidlet forårsake bivirkninger, men ikke alle får det. De fleste bivirkningene er milde til moderate. Enkelte pasienter kan imidlertid oppleve alvorlige bivirkninger som kan kreve behandling. Bivirkninger kan også oppstå etter at din behandling med Zessly har stoppet.

Informér legen din umiddelbart dersom du opplever noe av det følgende:

- **Tegn på en allergisk reaksjon** som hevelse i ansikt, lepper, munn eller svelg, som kan gi problemer med å svelge eller puste, hudutslett, elveblest, hevelse i hender, føtter eller ankler. Noen av disse reaksjonene kan være alvorlige eller livstruende. En allergisk reaksjon kan oppstå innen 2 timer etter injeksjonen din, eller senere. Flere tegn på allergiske bivirkninger som kan oppstå opp til 12 dager etter injeksjonen din inkluderer muskelsmerter, feber, ledd- eller kjevesmerter, sår hals eller hodepine.
- **Tegn på et hjerteproblem** som ubehag eller smerter i brystet, armsmerter, magesmerter, kortpustethet, angst, ørhet, svimmelhet, besvimelse, svetting, kvalme (føler seg dårlig), oppkast, flimmer eller hjertebank, rask eller langsom hjerterytme, og hevelse i føttene.
- **Tegn på infeksjon (inkludert TB)** som feber, tretthetsfølelse, hoste som kan vare over tid, kortpustethet, influensalignende symptomer, vekttap, nattesvette, diaré, sår, oppsamling av puss i tarmen eller rundt anus (byll), tannproblemer eller en brennende følelse ved vannlating.
- **Mulige tegn på kreft** inkluderer, men er ikke begrenset til, hevelse av lymfeknuter, vekttap, feber, unormale knuter i huden, forandring av føflekker eller hudfarge, eller unormal vaginal blødning.
- **Tegn på et lungeproblem** som hoste, pustevansker eller tetthet i brystet.
- **Tegn på problemer i nervesystemet (inkludert øye problemer)** som tegn på slag (plutselig nummenhet eller svakhet i ansikt, armer eller ben, særlig på den ene siden av kroppen din; plutselig forvirring, vansker med å snakke eller forstå; vansker med å se på det ene eller begge øynene, vansker med å gå, svimmelhet, tap av balanse eller koordinering eller alvorlig hodepine), anfall, kribling/nummenhet i deler av kroppen din, eller svakhet i armer eller ben, synsdringer som dobbeltsyn eller andre øye problemer.
- **Tegn på leverproblemer** (inkludert hepatitt B-infeksjon dersom du har hatt hepatitt B tidligere) som gulhet i huden eller i øyne, mørkebrun farge på urin, smerter eller hevelse i øvre høyre del av magen, leddsmerter, hudutslett eller feber.
- **Tegn på en sykdom i immunsystemet** som leddsmerter eller et utslett på kinnene eller armene som er ømfintlig for sollys (lupus) eller hoste, kortpustethet, feber eller hudutslett (sarkoidose).
- **Tegn på lave blodverdier** som vedvarende feber, lettere får blødninger eller blåmerker, små røde eller lilla flekker forårsaket av blødning under huden, eller blekhet.
- **Tegn på alvorlige hudproblemer** som rødlige prikker som ligner på en skyteblink eller runde flekker, ofte med sentralt plasserte blemmer, på overkroppen, store områder med flassende og avskallet hud (eksfoliering), sår i munnhule, svelg, nese, kjønnsorganer og øyne eller små pussfylte vabler som kan spres over hele kroppen. Disse hudreaksjonene kan også følges av feber.

Informér legen din umiddelbart dersom du opplever noe av det over.

Følgende bivirkninger er observert med infliksimab:

Svært vanlige: kan påvirke mer enn 1 av 10 personer

- Magesmerter, kvalme
- Virusinfeksjon som herpes eller influensa
- Øvre luftveisinfeksjoner som bihuleinfeksjon
- Hodepine

- Bivirkninger som skyldes infusjonen
- Smerter.

Vanlige: kan påvirke opptil 1 av 10 personer

- Endringer i hvordan leveren virker, økning i leverenzymmer (vises i blodprøver)
- Lunge- eller brystinfeksjoner som bronkitt eller lungebetennelse
- Vanskeligheter med å puste eller smerter ved pusting, brystmerter
- Blødninger i mage eller tarm, diaré, fordøyelsesproblemer, halsbrann, forstoppelse
- Nesleutslett (elveblest), kløende utslett eller tørr hud
- Balanseproblemer eller svimmelhet
- Feber, økt svetting
- Sirkulasjonsproblemer, som lavt eller høyt blodtrykk
- Blåmerker, hetetokter eller neseblødning, varm, rød hud (rødme)
- Kronisk tretthet eller utmattelse
- Bakterieinfeksjoner som blodforgiftning, byll eller infeksjoner i huden (cellulitt)
- Infeksjon i huden på grunn av sopp
- Blodproblemer som anemi eller lavt antall hvite blodlegemer
- Hovne lymfeknuter
- Depresjon, søvnproblemer
- Øyeproblemer, inkludert røde øyne og infeksjoner
- Rask hjerterytme (takykardi) eller uregelmessig hjerterytme
- Smerter i ledd, muskler eller rygg
- Urinveisinfeksjon
- Psoriasis, hudproblemer som eksem og håravfall
- Reaksjoner på injeksjonsstedet som smerter, hevelse, rødhet eller kløe
- Frysninger, opphopning av væske under huden som medfører hevelse
- Nummenhet eller prikkende følelse.

Mindre vanlige: kan påvirke opptil 1 av 100 personer

- Dårlig blodtilførsel, hevelse i en blodåre
- Ansamling av blod utenfor blodkarene (hematom) eller blåmerker
- Hudproblemer som blemmer, vorter, unormal hudfarge eller pigmentering, eller hovne lepper, eller fortykning av huden, eller rød, skjellete og flassende hud
- Alvorlige allergiske reaksjoner (f.eks. anafylaksi), en sykdom i immunsystemet kalt lupus, allergiske reaksjoner mot fremmede proteiner
- Sår bruker lengre tid på å heles
- Hevelse i leveren (hepatitt) eller galleblæren, leverskade
- Glemsomhet, irritabilitet, forvirring, nervøsitet
- Øyeproblemer inkludert tåkesyn eller redusert syn, hovne øyne eller sti på øyet
- Nyoppstått eller forverret hjertesvikt, langsam hjerterytme
- Besvimelse
- Kramper, nerveproblemer
- Hull i tarmen eller blokkering av tarmpassasjen, smerter eller kramper i magen
- Hevelse i bukspyttkjertelen (pankreatitt)
- Soppinfeksjon som gjærinfeksjon eller soppinfeksjon i neglene
- Lungeproblemer (som ødem)
- Væske rundt lungene (pleural effusjon)
- Innsnevring av luftveiene i lungene, som gjør det vanskelig å puste
- Betennelse i hinnen på utsiden av lungene, som forårsaker skarpe brystmerter som føles verre ved pusting (pleuritt)
- Tuberkulose
- Nyreinfeksjoner
- Lavt antall blodplater, for mange hvite blodlegemer
- Infeksjoner i vagina

- Blodtestresultat som viser 'antistoffer' mot dine egne kroppsceller
- Endringer i kolesterol og fettverdier i blodet.
- Vektoppgang (for de fleste pasienter var vektoppgangen liten).

Sjeldne bivirkninger: kan påvirke opptil 1 av 1 000 personer

- En type blodkreft (lymfom)
- Blodet ditt tilfører ikke nok oksygen til kroppen din, sirkulasjonsproblemer som innsnevring av en blodåre
- Betennelse i hjernebinnen (meningitt)
- Infeksjoner på grunn av nedsatt immunforsvar
- Hepatitt B-infeksjon dersom du tidligere har hatt hepatitt B
- Betent lever forårsaket av et problem i immunsystemet (autoimmun hepatitt)
- Leverproblem som forårsaker gulfarging av huden eller øynene (gulsott)
- Unormal vevshevelse eller vevsvekst
- Alvorlige allergiske reaksjoner som kan forårsake tap av bevissthet og kan være livstruende (anafylaktisk sjokk)
- Hevelse i små blodårer (vaskulitt)
- Immunsykdommer som kan påvirke lungene, hud og lymfeknuter (slik som sarkoidose)
- Ansamling av immunceller på grunn av en betennelsesrespons (granulomatøse lesjoner)
- Manglende interesse eller følelser
- Alvorlige hudproblemer som toksisk epidermal nekrolyse, Stevens-Johnsons syndrom og akutt generalisert eksantematøs pustulose
- Andre hudproblemer som erythema multiforme, lichenoid reaksjoner (kløende, rødlig hudutslett og/eller trådlignende, gråhvite linjer på slimhinner), blemmer og flassende hud, eller verkfylte blemmer (furunkulose)
- Alvorlige sykdommer i nervesystemet som transvers myelitt, multippel sklerose-lignende sykdom, optikusnevritt og Guillain-Barrés syndrom
- Betennelse i øyet som kan forårsake endringer i synet, inkludert blindhet
- Opphopning av væske i hjertehinnen (perikardiell effusjon)
- Alvorlige lungeproblemer (som interstitiell lungesykdom)
- Melanom (en type hudkreft)
- Livmorhalskreft
- Lave blodverdier, inkludert sterkt redusert antall hvite blodlegemer
- Små røde eller lilla flekker forårsaket av blødning under huden
- Unormale verdier av et blodprotein kalt «komplementfaktor» som er en del av immunsystemet.

Ikke kjent: hyppigheten kan ikke anslås ut ifra tilgjengelige data

- Kreft hos barn og voksne
- En sjelden blodkreft som oftest rammer tenåringsgutter eller unge menn (hepatosplenisk T-cellelymfom)
- Leversvikt
- Merkel-cellekarsinom (en type hudkreft)
- Kaposi sarkom, en sjelden krefttype relatert til infeksjon med humant herpes virus 8. Kaposi sarkom opptrer som oftest som lilla lesjoner i huden
- Forverring av en tilstand kalt dermatomyositt (hudutslett i kombinasjon med muskelsvakhet)
- Hjerteinfarkt
- Hjerneslag
- Midlertidig synstap under eller innen 2 timer etter infusjonen
- Infeksjon forårsaket av en levende vaksine på grunn av et svekket immunforsvar.

Ytterligere bivirkninger hos barn og ungdom

Barn som fikk infliksimab mot Crohns sykdom hadde ulik forekomst av enkelte bivirkninger sammenlignet med voksne som fikk infliksimab mot Crohns sykdom. Bivirkningene som var hyppigere hos barn, var: lavt antall røde blodlegemer (anemi), blod i avføringen, lavt samlet antall hvite blodlegemer (leukopeni), rødhet eller rød hud (rødme), virusinfeksjoner, lavt antall hvite

blodlegemer som bekjemper infeksjon (nøytropeni), benfrakturer, bakteriell infeksjon eller allergiske reaksjoner i luftrøret.

Melding av mistenkte bivirkninger

Kontakt lege, apotek eller sykepleier dersom du opplever bivirkninger, inkludert mulige bivirkninger som ikke er nevnt i dette pakningsvedlegget. Du kan også melde fra om bivirkninger direkte via [det nasjonale meldesystemet](#) som beskrevet i [Appendix V](#). Ved å melde fra om bivirkninger bidrar du med informasjon om sikkerheten ved bruk av dette legemidlet.

5. Hvordan du oppbevarer Zessly

Zessly vil vanligvis oppbevares av helsepersonell. Oppbevaringsbetingelsene er som følger, dersom du skulle trenge dem:

- Oppbevares utilgjengelig for barn.
- Bruk ikke dette legemidlet etter utløpsdatoen som er angitt på etiketten og på esken etter «EXP». Utløpsdatoen henviser til den siste dagen i den måneden.
- Oppbevares i kjøleskap (2 °C – 8 °C).
- Dette legemidlet kan også oppbevares i den originale ytterpakningen utenfor kjøleskap ved høyst 30 °C i en enkelt periode på inntil seks måneder, men ikke utover den opprinnelige utløpsdatoen. I dette tilfellet må det ikke settes tilbake i kjøleskap igjen. Skriv ned den nye utløpsdatoen inkludert dag/måned/år på kartongen. Kassér dette legemidlet dersom det ikke blir brukt innen den nye utløpsdatoen eller utløpsdatoen som er trykket på kartongen, avhengig av hvilken dato som kommer først.
- Når Zessly tilberedes til infusjon er det anbefalt å bruke legemidlet så snart som mulig (innen 3 timer). Dersom oppløsningen tilberedes under bakteriefrie forhold, kan den imidlertid oppbevares i kjøleskap ved 2 °C – 8 °C i 24 timer.
- Bruk ikke dette legemidlet hvis du oppdager at det er misfarget eller inneholder partikler.

6. Innholdet i pakningen og ytterligere informasjon

Sammensetning av Zessly

- Virkestoffet er infliksimab. Hvert hetteglass inneholder 100 mg infliksimab. Etter tilberedning inneholder hver ml 10 mg infliksimab.
- Andre innholdsstoffer er dinatriumsuksinatheksahydrat, ravsyre, sakkarose, polysorbat 80 (se avsnitt 2).

Hvordan Zessly ser ut og innholdet i pakningen

Zessly kommer i et hetteglass som inneholder et pulver til konsentrat til infusjonsvæske, oppløsning (pulver til konsentrat). Pulveret er hvitt.

Zessly leveres i pakninger på 1, 2, 3, 4 eller 5 hetteglass. Ikke alle pakningsstørrelser vil nødvendigvis bli markedsført.

Innehaver av markedsføringstillatelsen

Sandoz GmbH
Biochemiestr. 10
6250 Kundl
Østerrike

Tilvirker

Sandoz GmbH
Biochemiestr. 10
6336 Langkampfen
Østerrike

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

Ta kontakt med den lokale representanten for innehaveren av markedsføringstillatelsen for ytterligere informasjon om dette legemidlet:

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: +420 225 775 111

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

Lietuva

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

Luxembourg/Luxemburg

Sandoz nv/sa
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

Italia

Sandoz S.p.A.
Tel: +39 02 96541

Suomi/Finland

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

Κύπρος

Sandoz Pharmaceuticals d.d.
Τηλ: +357 22 69 0690

United Kingdom (Northern Ireland)

Sandoz GmbH
Tel: +43 5338 2000

Latvija

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

Dette pakningsvedlegget ble sist oppdatert

Andre informasjonskilder

Detaljert informasjon om dette legemidlet er tilgjengelig på nettstedet til Det europeiske legemiddelkontoret (The European Medicines Agency): <http://www.ema.europa.eu>.

Påfølgende informasjon er bare beregnet på helsepersonell:

Pasienter som behandles med infliksimab, bør få utlevert pasientkortet.

Instruksjoner for bruk og håndtering – oppbevaringsbetingelser

Oppbevares ved 2 °C – 8 °C.

Zessly kan oppbevares ved temperaturer opp til maksimum 30 °C i en enkelt periode på inntil 6 måneder, men ikke utover den opprinnelige utløpsdatoen. Den nye utløpsdatoen må skrives på kartongen. Når Zessly først er fjernet fra kjølig lagring må det ikke settes tilbake i kjøleskap igjen.

Instruksjoner for bruk og håndtering - rekonstituering, fortynning og administrering

For å forbedre sporbarheten av biologiske legemidler skal handelsnavnet og batchnummeret for det administrerte produktet være tydelig notert.

1. Beregn dosen og antall Zessly hetteglass som behøves. Hvert Zessly hetteglass inneholder 100 mg infliksimab. Beregn det totale volumet av rekonstituert Zessly-konsentrat som behøves.
2. Arbeid under aseptiske forhold. Rekonstituer innholdet i hvert Zessly hetteglass med 10 ml vann til injeksjonsvæsker ved hjelp av en sprøyte med en 21 gauge (0,8 mm) eller tynnere nål. Ta av lokket på hetteglasset og tørk av toppen med en 70 % spritserviett. Før injeksjonsnålen inn i hetteglasset gjennom midten av gummiproppen og rett strålen med vann til injeksjonsvæsker ned langs siden av hetteglasset. Rotér hetteglasset forsiktig til det lyofiliserte pulveret er fullstendig oppløst. Unngå å rotere hetteglasset kraftig og for lenge. **SKAL IKKE RISTES.** Skumdannelse ved rekonstituering er ikke uvanlig. La konsentratet hvile i 5 minutter. Kontrollér at oppløsningen er fargeløs til lysebrun og opaliserende. Fordi infliksimab er et protein kan oppløsningen danne enkelte fine, gjennomskinnelige partikler. Hvis det kan observeres synlige, ugjennomsiktige partikler, misfarging eller fremmedlegemer, skal oppløsningen ikke brukes.
3. Fortynn det totale volumet av det rekonstituerte Zessly-konsentratet til 250 ml med natriumklorid 9 mg/ml (0,9 %) injeksjonsvæske. Ingen andre fortynningsvæsker må brukes til å fortynne det rekonstituerte Zessly-konsentratet. Fortynningen kan gjøres ved å trekke ut et volum natriumklorid 9 mg/ml (0,9 %) injeksjonsvæske fra en 250 ml glassflaske eller infusjonspose som tilsvarer volumet av det rekonstituerte Zessly-konsentratet. Tilsett langsomt det totale volumet med rekonstituert Zessly-konsentrat til 250 ml infusjonsflasken eller infusjonsposen. Bland forsiktig.
4. Infusjonsvæsken skal gis over et tidsrom på minst den infusjonstiden som er anbefalt. Bruk kun et infusjonssett med et innebygd, sterilt, ikke-pyrogen filter med lav proteinbinding (porestørrelse 1,2 mikrometer eller mindre). Fordi oppløsningen ikke inneholder konserveringsmidler, anbefales det at infusjon av oppløsningen begynner så snart som mulig og innen 3 timer etter rekonstituering og fortynning. Når rekonstituering og fortynning utføres under aseptiske forhold kan infusjonsvæsken av Zessly brukes innen 24 timer dersom den oppbevares ved 2 °C – 8 °C. Eventuell oppløsning som er til overs skal ikke oppbevares for gjenbruk.
5. Det er ikke utført fysikalsk-biokjemiske kompatibilitetsundersøkelser for å vurdere samtidig infusjon av Zessly og andre stoffer. Ikke infunder Zessly samtidig og i samme infusjonsslange som andre stoffer.
6. Zessly skal inspiseres visuelt for partikler eller misfarging før bruk. Hvis det kan observeres synlige ugjennomsiktige partikler, misfarging eller fremmedlegemer, skal oppløsningen ikke brukes.

7. Ikke anvendt legemiddel samt avfall bør destrueres i overensstemmelse med lokale krav.