BILAGA I

PRODUKTRESUMÉ

1. LÄKEMEDLETS NAMN

Inflectra 100 mg pulver till koncentrat till infusionsvätska, lösning.

2. KVALITATIV OCH KVANTITATIV SAMMANSÄTTNING

En injektionsflaska innehåller 100 mg infliximab* (infliximab.). Efter beredning innehåller varje ml 10 mg infliximab.

*Infliximab är en chimär human-mus IgG1 monoklonal antikropp framställd i mus-hybridomceller med rekombinant DNA-teknologi.

För fullständig förteckning över hjälpämnen, se avsnitt 6.1.

3. LÄKEMEDELSFORM

Pulver till koncentrat till infusionsvätska, lösning (pulver till koncentrat).

Pulvret är vitt.

4. KLINISKA UPPGIFTER

4.1 Terapeutiska indikationer

Reumatoid artrit

Inflectra, i kombination med metotrexat, är avsett för såväl symtomatisk behandling som förbättring av fysisk funktion hos:

- vuxna patienter med aktiv sjukdom där svaret på sjukdomsmodifierande antireumatiska läkemedel (DMARD-läkemedel), inklusive metotrexat, har varit otillräckligt.
- vuxna patienter med svår, aktiv och progredierande sjukdom som inte tidigare behandlats med metotrexat eller andra DMARD-läkemedel.

I dessa patientgrupper har en lägre progressionstakt av ledskada påvisats, mätt med röntgen (se avsnitt 5.1).

Vuxna med Crohns sjukdom

Inflectra är avsett för:

- behandling av måttlig till svår aktiv Crohns sjukdom hos vuxna patienter som inte har svarat trots fullständig och adekvat behandling med en kortikosteroid och/eller ett immunsuppressivt läkemedel, eller med intolerans mot eller medicinsk kontraindikation mot sådan behandling.
- behandling av fistulerande, aktiv Crohns sjukdom hos vuxna patienter som inte svarat trots fullständig och adekvat konventionell behandling (inklusive antibiotika, dränage och immunsuppressiv behandling).

Pediatrisk Crohns sjukdom

Inflectra är avsett för behandling av svår, aktiv Crohns sjukdom hos barn och ungdomar mellan 6 och 17 år, som inte har svarat på konventionell behandling inklusive en kortikosteroid, en immunmodulerare och primär nutritionsbehandling eller med intolerans mot eller kontraindikation för sådan behandling. Infliximab har endast studerats i kombination med konventionell immunsuppressiv behandling.

Ulcerös kolit

Inflectra är avsett för behandling av måttlig till svår aktiv ulcerös kolit hos vuxna patienter som svarat otillräckligt på konventionell behandling inklusive kortikosteroider och 6-merkaptopurin (6-MP) eller azatioprin (AZA), eller har intolerans mot eller medicinska kontraindikationer för sådana behandlingar.

Pediatrisk ulcerös kolit

Inflectra är avsett för behandling av svår aktiv ulcerös kolit hos barn och ungdomar mellan 6 och 17 år, som svarat otillräckligt på konventionell behandling inklusive kortikosteroider och 6-MP eller AZA, eller har intolerans mot eller medicinska kontraindikationer för sådana behandlingar.

Ankyloserande spondylit

Inflectra är avsett för behandling av svår, aktiv ankyloserande spondylit hos vuxna patienter som svarat otillräckligt på konventionell behandling.

Psoriasisartrit

Inflectra är avsett för behandling av aktiv och progredierande psoriasisartrit hos vuxna patienter, när svaret på tidigare DMARD-behandling har varit otillräckligt.

Inflectra ska ges
- i kombination med metotrexat
- eller som monoterapi till patienter som är intoleranta mot metotrexat eller där metotrexat är kontraindicerat.

Infliximab har visat sig förbättra den fysiska funktionen hos patienter med psoriasisartrit och reducera progressionstakten av perifer ledskada mätt med röntgen hos patienter med polyartikulära symmetriska subgrupper av sjukdomen (se avsnitt 5.1).

Psoriasis

Inflectra är avsett för behandling av måttlig till svår plackpsoriasis hos vuxna patienter som inte svarat på, som har kontraindikationer för eller som är intoleranta mot andra systemiska behandlingar inklusive ciklosporin, metotrexat eller psoralen-ultraviolett-A (PUVA) (se avsnitt 5.1).

4.2 Dosering och administreringssätt

Behandling med Inflectra ska initieras och övervakas av specialistläkare med erfarenhet av att diagnostisera och behandla reumatoid artrit, inflammatoriska tarmsjukdomar, ankyloserande spondylit, psoriasisartrit eller psoriasis. Inflectra ska administreras intravenöst. Inflectra-infusioner ska administreras av erfaren sjukvårdspersonal utbildad i att upptäcka infusionsrelaterade problem. Patienter som behandlas med Inflectra ska förses med bipacksedeln och patientkortet.

Under behandling med Inflectra ska andra samtidiga behandlingar t ex med kortikosteroider och immunsuppressiva läkemedel optimeras.

Dosering

Vuxna (≥ 18 år)

Reumatoid artrit
3 mg/kg ges som intravenös infusion följd av ytterligare infusioner med doser på 3 mg/kg 2 och 6 veckor efter den första infusionen, därefter var 8:e vecka.

Inflectra måste ges samtidigt med metotrexat.

Tillgängliga data tyder på att det kliniska svaret vanligtvis uppnås inom 12 veckors behandling. Om en patient har ett otillräckligt svar eller svaret avtar efter denna period, kan man överväga att öka dosen stegvis med ungefär 1,5 mg/kg upp till maximalt 7,5 mg/kg var 8:e vecka. Alternativt kan man överväga att ge 3 mg/kg så ofta som var 4:e vecka. Om tillräckligt svar erhålls ska patienten fortsätta på den valda dosen eller dosfrekvensen. Fortsatt behandling ska noggrant övervägas igen hos patienter som inte har haft någon positiv effekt av behandlingen inom de första 12 veckorna av behandling eller efter dosjustering.

Måttlig till svår aktiv Crohns sjukdom
5 mg/kg ges som intravenös infusion följd av ytterligare en infusion på 5 mg/kg 2 veckor efter den första infusionen. Om en patient inte svarar efter 2 doser ska ingen ytterligare behandling med infliximab ges. Tillgängliga data stöder inte fortsatt behandling med infliximab hos patienter som inte svarar inom 6 veckor efter den initiala infusionen.

Hos patienter som svarar är alternativen för fortsatt behandling:
- Underhållsbehandling: Ytterligare infusion på 5 mg/kg 6 veckor efter den initiala dosen åtföljt av infusioner var 8:e vecka, eller
- Återinsatt behandling: Infusion på 5 mg/kg om tecken och symtom på sjukdomen återkommer (se ”Återinsatt behandling” nedan och avsnitt 4.4).

Även om jämförande data saknas, visar begränsade data hos patienter som initialt svarade på 5 mg/kg men där svaret försvann, att en del patienter kan återfå svaret vid stegvis dosökning (se avsnitt 5.1). Fortsatt behandling ska noggrant övervägas hos patienter som inte visat prov på terapeutisk nytta efter dosjustering.

Fistulerande, aktiv Crohns sjukdom
5 mg/kg ges som en intravenös infusion följd av ytterligare infusioner med doser på 5 mg/kg 2 och 6 veckor efter den första infusionen. Om en patient inte svarar efter 3 doser ska inte ytterligare behandling med infliximab ges.

Hos patienter som svarar är alternativen för fortsatt behandling:
- Underhållsbehandling: Ytterligare infusioner på 5 mg/kg var 8:e vecka, eller
- Återinsatt behandling: Infusion på 5 mg/kg om tecken och symtom på sjukdomen återkommer följt av infusioner på 5 mg/kg var 8:e vecka (se ”Återinsatt behandling” nedan och avsnitt 4.4).

Även om jämförande data saknas, visar begränsade data hos patienter som initialt svarade på 5 mg/kg men där svaret försvann, att en del patienter kan återfå svaret vid stegvis dosökning (se avsnitt 5.1). Fortsatt behandling ska noggrant övervägas hos patienter som inte visat prov på terapeutisk nytta efter dosjustering.

Vid Crohns sjukdom har man begränsad erfarenhet av återinsatt behandling om tecken och symtom på sjukdomen återkommer och jämförande data för risken/nyttan av alternativa sätt för fortsatt behandling saknas.

Ulcerös kolit
5 mg/kg ges som intravenös infusion följd av ytterligare infusioner med doser på 5 mg/kg 2 och 6 veckor efter den första infusionen och därefter var 8:e vecka.

Tillgängliga data tyder på att det kliniska svaret vanligtvis uppnås inom 14 veckors behandling, d.v.s. tre doser. Fortsatt behandling ska noggrant övervägas hos patienter som inte har haft någon positiv effekt av behandlingen inom denna tidsperiod.

Ankyloserande spondylit
5 mg/kg ges som intravenös infusion följd av ytterligare infusioner med doser på 5 mg/kg 2 och

6 veckor efter den första infusionen, därefter var 6:e till 8:e vecka. Om en patient inte svarar inom 6 veckor (dvs. efter 2 doser) ska ingen ytterligare behandling med infliximab ges.

Psoriasisartrit
5 mg/kg ges som intravenös infusion följd av ytterligare infusioner med doser på 5 mg/kg 2 och 6 veckor efter den första infusionen, därefter var 8:e vecka.

Psoriasis
5 mg/kg ges som intravenös infusion följd av ytterligare infusioner med doser på 5 mg/kg 2 och 6 veckor efter den första infusionen, därefter var 8:e vecka. Om en patient inte svarar inom 14 veckor (dvs. efter 4 doser) ska ingen ytterligare behandling med infliximab ges.

Återinsatt behandling vid Crohns sjukdom och reumatoid artrit
Om tecken och symtom på sjukdomen återkommer kan återinsatt behandling med infliximab ges inom 16 veckor efter den senaste infusionen. I kliniska studier har fördröjda överkänslighetsreaktioner varit mindre vanliga och har inträffat efter infliximab-uppehåll på mindre än 1 år (se avsnitt 4.4 och 4.8). Säkerheten och effekten av återinsatt behandling efter ett infliximab-uppehåll på mer än 16 veckor har inte fastställts. Detta gäller både patienter med Crohns sjukdom och reumatoid artrit.

Återinsatt behandling vid ulcerös kolit
Säkerhet och effekt av återinsatt behandling, annat än var 8:e vecka, har inte fastställts (se avsnitt 4.4 och 4.8).

Återinsatt behandling vid ankyloserande spondylit
Säkerhet och effekt av återinsatt behandling, annat än var 6:e till 8:e vecka har inte fastställts (se avsnitt 4.4 och 4.8).

Återinsatt behandling vid psoriasisartrit
Säkerhet och effekt av återinsatt behandling, annat än var 8:e vecka har inte fastställts (se avsnitt 4.4 och 4.8).

Återinsatt behandling vid psoriasis
Begränsad erfarenhet av återinsatt behandling med en engångsdos infliximab vid psoriasis efter ett intervall på 20 veckor tyder på minskad effekt och en högre frekvens av milda till måttliga infusionsreaktioner jämfört med den initiala inledande behandlingen (se avsnitt 5.1).

Begränsad erfarenhet av återinsatt behandling vid sjukdomsskov med en upprepad inledande behandling tyder på en högre incidens av infusionsreaktioner, även allvarliga sådana, jämfört med 8-veckors underhållsbehandling (se avsnitt 4.8).

Återinsatt behandling gällande alla indikationer
I händelse av att underhållsbehandlingen avbryts och det finns behov av att påbörja behandlingen igen rekommenderas inte en upprepad inledande behandling (se avsnitt 4.8). I denna situation ska återinsatt behandling av infliximab ges som en engångsdos följt av beskriven underhållsbehandling, enligt ovan.

Särskilda populationer

Äldre

Specifika studier av infliximab på äldre patienter har inte genomförts. Inga betydande åldersrelaterade skillnader i clearance eller distributionsvolym observerades i kliniska prövningar. Ingen dosjustering behövs (se avsnitt 5.2). För ytterligare information gällande säkerheten för infliximab hos äldre patienter (se avsnitt 4.4 och 4.8).

Nedsatt njur- och/eller leverfunktion

Infliximab har inte studerats på denna patientpopulation. Inga dosrekommendationer kan ges (se

avsnitt 5.2).

<u>Pediatrisk population</u>

Crohns sjukdom (6 till 17 år)
5 mg/kg ges som intravenös infusion följt av ytterligare infusioner med doser på 5 mg/kg 2 och 6 veckor efter den första infusionen, därefter var 8:e vecka. Tillgängliga data ger inte stöd för fortsatt behandling med infliximab hos barn och ungdomar som inte svarar inom de 10 första behandlingsveckorna (se avsnitt 5.1).

En del patienter kan behöva ett kortare doseringsintervall för att bibehålla klinisk nytta, medan ett längre doseringsintervall kan vara tillräckligt för andra. Patienter som har haft sina doseringsintervall förkortade till mindre än 8 veckor kan löpa en större risk för biverkningar. Fortsatt terapi med ett förkortat intervall bör noggrant övervägas hos de patienter där man inte ser stöd för ökad terapeutisk nytta efter en ändring av doseringsintervall.

Säkerhet och effekt för infliximab har inte studerats för barn under 6 år med Crohns sjukdom. Tillgängliga farmakokinetiska data finns i avsnitt 5.2 men ingen doseringsrekommendation kan fastställas för barn yngre än 6 år.

Ulcerös kolit (6 till 17 år)
5 mg/kg ges som en intravenös infusion följt av ytterligare infusioner med doser på 5 mg/kg 2 och 6 veckor efter den första infusionen, därefter var 8:e vecka. Tillgängliga data ger inte stöd för fortsatt behandling med infliximab hos pediatriska patienter som inte svarar inom de 8 första behandlingsveckorna (se avsnitt 5.1).

Säkerhet och effekt för infliximab har inte studerats för barn under 6 år med ulcerös kolit. Tillgängliga farmakokinetiska data finns i avsnitt 5.2 men ingen doseringsrekommendation kan fastställas för barn yngre än 6 år.

Psoriasis
Säkerhet och effekt för infliximab hos barn och ungdomar yngre än 18 år för indikationen psoriasis har inte fastställts. Tillgänglig information finns i avsnitt 5.2 men ingen doseringsrekommendation kan fastställas.

Juvenil idiopatisk artrit, psoriasisartrit och ankyloserande spondylit
Säkerhet och effekt för infliximab hos barn och ungdomar yngre än 18 år för indikationerna juvenil idiopatisk artrit, psoriasisartrit och ankyloserande spondylit har inte fastställts. Tillgänglig information finns i avsnitt 5.2 men ingen doseringsrekommendation kan fastställas.

Juvenil reumatoid artrit
Säkerhet och effekt för infliximab hos barn och ungdomar yngre än 18 år för indikationen juvenil reumatoid artrit har inte fastställts. Tillgänglig information finns i avsnitt 4.8 och 5.2 men ingen doseringsrekommendation kan fastställas.

<u>Administreringssätt</u>

Infliximab ska administreras intravenöst under 2 timmar. Alla patienter som fått infliximab ska observeras under minst 1-2 timmar efter infusion med avseende på akuta infusionsrelaterade reaktioner. Akututrustning såsom adrenalin, antihistaminer, kortikosteroider och utrustning för att upprätthålla fria luftvägar måste finnas tillgänglig. Patienten kan förbehandlas med t.ex. antihistamin, hydrokortison och/eller paracetamol och infusionshastigheten kan sänkas för att minska risken för infusionsrelaterade reaktioner speciellt om infusionsrelaterade reaktioner har inträffat tidigare (se avsnitt 4.4).

Förkortade infusionstider gällande alla vuxenindikationer

Till särskilt utvalda vuxna patienter som har tolererat åtminstone 3 initiala 2-timmarsinfusioner med infliximab (inledande fas) och som får underhållsbehandling, kan man överväga att ge efterföljande infusioner under en period av minst 1 timme. Om en infusionsreaktion uppträder i samband med en förkortad infusionstid, kan en långsammare infusionstakt övervägas för framtida infusioner om behandlingen ska fortsättas. Förkortade infusionstider vid doser > 6 mg/kg har inte studerats (se avsnitt 4.8).

Anvisningar om beredning och administrering finns i avsnitt 6.6.

4.3 Kontraindikationer

Överkänslighet mot den aktiva substansen, mot andra murina proteiner eller mot något hjälpämne som anges i avsnitt 6.1.

Patienter med tuberkulos eller andra allvarliga infektioner såsom sepsis, abscesser, och opportunistiska infektioner (se avsnitt 4.4).

Patienter med måttlig eller svår hjärtsvikt (NYHA klass III/IV) (se avsnitt 4.4 och 4.8).

4.4 Varningar och försiktighet

Spårbarhet

För att underlätta spårbarhet av biologiska läkemedel ska läkemedlets namn och tillverkningssatsnummer dokumenteras.

Infusionsreaktioner och överkänslighet

Infliximab har förknippats med akuta infusionsrelaterade reaktioner, inklusive anafylaktisk chock och fördröjda överkänslighetsreaktioner (se avsnitt 4.8).

Akuta infusionsreaktioner inklusive anafylaktiska reaktioner kan utvecklas inom sekunder under eller inom några timmar efter infusion. Om dessa reaktioner inträffar måste infusionen omedelbart avbrytas. Akututrustning såsom adrenalin, antihistaminer, kortikosteroider och utrustning för att upprätthålla fria luftvägar måste finnas tillgänglig. Patienterna kan förbehandlas med t.ex. ett antihistamin, hydrokortison och/eller paracetamol för att motverka milda och övergående reaktioner.

Antikroppar mot infliximab kan utvecklas och har förknippats med en ökad frekvens av infusionsreaktioner. En liten andel av infusionsreaktionerna var allvarliga allergiska reaktioner. Ett samband mellan utvecklingen av antikroppar mot infliximab och minskad varaktighet av svar har också observerats. Samtidig administrering av immunmodulerande medel har förknippats med lägre incidens av antikroppar mot infliximab och en minskning i frekvens av infusionsreaktioner. Effekten av samtidig behandling med immunmodulerande medel var mer uttalad hos episodiskt behandlade patienter än hos patienter som fick underhållsbehandling. Patienter som avbryter behandlingen med immunsuppressiva medel före eller under behandlingen med infliximab, löper större risk för att utveckla dessa antikroppar. Antikroppar mot infliximab kan inte alltid detekteras i serumprover. Om allvarliga rektioner uppstår, måste symtomatisk behandling ges och ytterligare infusioner med infliximab får inte ges (se avsnitt 4.8).

I kliniska studier har fördröjda överkänslighetsreaktioner rapporterats. Tillgängliga data tyder på en ökad risk för fördröjd överkänslighet vid förlängt infliximab-uppehåll. Patienter ska rådas att omedelbart söka medicinsk hjälp om de upplever några fördröjda biverkningar (se avsnitt 4.8). Om behandlingen upprepas efter en längre period, måste patienterna noggrant övervakas med avseende på tecken och symtom på fördröjd överkänslighetsreaktion.

Infektioner

Patienter måste övervakas noggrant med avseende på infektioner inklusive tuberkulos före, under och efter behandling med infliximab. På grund av att eliminationen av infliximab kan ta upp till sex månader ska övervakningen fortsätta under hela denna period. Fortsatt behandling med infliximab ska ej ges om en patient utvecklar en allvarlig infektion eller sepsis.

Försiktighet bör iakttagas vid övervägande om att använda infliximab till patienter med kroniska infektioner eller en anamnes av återkommande infektioner inkluderande samtidig immunsuppressiv behandling. Patienterna bör, där så är lämpligt, informeras om och undvika exponering för eventuella riskfaktorer för infektioner.

TNF_{α} (tumörnekrosfaktor alfa) medierar inflammation och modulerar det cellulära immunsvaret. Experimentella data visar att TNF_{α} är nödvändig för att motverka intracellulära infektioner. Klinisk erfarenhet visar att infektionsförsvaret är nedsatt hos en del patienter behandlade med infliximab.

Det bör noteras att hämning av TNF_{α} kan maskera symtom på infektion såsom feber. Det är mycket viktigt att tidigt upptäcka allvarliga infektioner med atypisk klinisk bild och sällsynta och ovanliga infektioner med typisk klinisk bild för att minimera tid till diagnos och behandling.

Patienter som tar TNF-hämmare är mer mottagliga för allvarliga infektioner.

Tuberkulos, bakteriella infektioner, inklusive sepsis och pneumoni, invasiv svamp, virus och andra opportunistiska infektioner har observerats hos patienter behandlade med infliximab. En del av dessa infektioner har haft dödlig utgång; de vanligast rapporterade opportunistiska infektionerna med en mortalitet på > 5 % omfattar pneumocystisinfektion, candidiasis, listerios och aspergillos.

Patienter som utvecklar en ny infektion under behandling med infliximab ska övervakas noggrant och genomgå en fullständig diagnostisk undersökning. Administrering av infliximab ska avbrytas om patienten utvecklar en ny allvarlig infektion eller sepsis och lämplig antibakteriell eller antimykotisk behandling ska initieras tills infektionen är under kontroll.

Tuberkulos

Det har förekommit rapporter om aktiv tuberkulos hos patienter som får infliximab. Det bör noteras att i flertalet fall rapporterades extrapulmonell tuberkulos, antingen som lokal eller disseminerad sjukdom.

Innan infliximab-behandlingen påbörjas måste alla patienter kontrolleras med avseende på både aktiv och inaktiv (”latent”) tuberkulos. Denna utvärdering ska inkludera en detaljerad anamnes med sjukdomshistoria avseende tuberkulos eller tidigare möjlig kontakt med tuberkulos och tidigare och/eller pågående immunsuppressiv behandling. Lämpliga undersökningar (t.ex. tuberkulinprov, lungröntgen, och/eller Interferon Gamma Release Assay) ska utföras på alla patienter (lokala rekommendationer kan förekomma). Uppgifter om dessa undersökningar bör noteras i patientkortet. Förskrivare påminns om risken för falskt negativa resultat av tuberkulinprov, speciellt hos svårt sjuka eller immunsupprimerade patienter.

Om aktiv tuberkulos diagnostiseras ska infliximab-behandling inte initieras (se avsnitt 4.3).

Om latent tuberkulos misstänks ska en läkare med kunskap om behandling av tuberkulos konsulteras. I samtliga nedan beskrivna situationer ska nyttan/risken av infliximab-behandlingen noggrant övervägas.

Om inaktiv (”latent”) tuberkulos diagnostiseras måste behandling av latent tuberkulos startas med anti-tuberkulosbehandling innan behandlingen med infliximab påbörjas och i enlighet med lokala rekommendationer.

Hos patienter som har flera eller allvarliga riskfaktorer för tuberkulos och som har en negativ test för latent tuberkulos, ska behandling mot tuberkulos övervägas innan infliximab sätts in.

Behandling mot tuberkulos ska också övervägas innan infliximab sätts in hos patienter med en tidigare anamnes av latent eller aktiv tuberkulos och hos vilka en adekvat behandlingskur inte kan bekräftas.

Det har förekommit rapporter om aktiv tuberkulos hos patienter som behandlas med infliximab under och efter behandling av inaktiv ("latent") tuberkulos.

Alla patienter bör instrueras att uppsöka läkare om tecken och/eller symtom på tuberkulos uppstår (t.ex. ihållande hosta, avmagring/viktminskning, subfebrilitet) under eller efter infliximab-behandling.

Invasiva svampsjukdomar

Hos patienter som behandlas med infliximab bör en invasiv svampsjukdom såsom aspergillos, candidiasis, pneumocytos, histoplasmos, koccidioidomykos eller blastomykos misstänkas om de utvecklar en allvarlig systemisk sjukdom. Läkare som är specialist på diagnos och behandling av invasiva svampsjukdomar bör konsulteras tidigt i förloppet vid utredning av dessa patienter.

Invasiva svampsjukdomar kan uppträda snarare som disseminerad än som lokal sjukdom och antigen- eller antikroppstest kan vara negativ hos vissa patienter med aktiv sjukdom. Lämplig empirisk antimykotisk behandling bör övervägas medan utredning görs, beaktande både risken för svår svampinfektion och riskerna med antimykotisk behandling.

Hos patienter som har vistats i eller rest till regioner där invasiva svampsjukdomar som histoplasmos, koccidioidomykos eller blastomykos är endemiska, ska fördelarna och riskerna med behandling med infliximab noggrant övervägas innan man påbörjar terapi med infliximab.

Fistulerande Crohns sjukdom

Patienter med fistulerande Crohns sjukdom med akuta varbildande fistlar får inte inleda infliximab-behandling innan en eventuell orsakande infektion, speciellt abscess, har uteslutits (se avsnitt 4.3).

Hepatit B-(HBV)-reaktivering

Reaktivering av hepatit B har förekommit hos patienter som får en TNF-antagonist inklusive infliximab och som är kroniska bärare av detta virus. I några fall har utgången varit dödlig.

Patienter ska testas för HBV-infektion innan behandling med infliximab påbörjas. För patienter som testats positivt för HBV-infektion rekommenderas konsultation hos läkare som är specialist på behandling av hepatit B. Bärare av HBV som behöver behandling med infliximab ska följas noggrant avseende tecken och symtom på aktiv HBV-infektion under hela behandlingen och i flera månader efter avslutad behandling. Det saknas tillräckligt med data från behandling av patienter som är bärare av HBV med antiviral behandling ihop med TNF-antagonist för att förebygga HBV-reaktivering. Hos patienter som utvecklar HBV-reaktivering ska infliximab avbrytas och effektiv antiviral behandling med lämplig stödjande behandling sättas in.

Lever- och gallvägsbiverkningar

Fall av gulsot och icke-infektiös hepatit, en del med tecken på autoimmun hepatit, har observerats under marknadsföringen av infliximab. Enstaka fall av leversvikt som resulterat i levertransplantation eller dödsfall har inträffat. Patienter med symtom eller tecken på leverdysfunktion ska utvärderas avseende tecken på leverskador. Om gulsot utvecklas och/eller ALAT ökar med ≥ 5 gånger den övre normalgränsen ska behandlingen med infliximab avbrytas och en grundlig utredning av avvikelsen göras.

Samtidig behandling med TNF-alfa hämmare och anakinra

Allvarliga infektioner och neutropeni sågs i kliniska studier med samtidig behandling med anakinra och ett annat TNF_{α}-hämmande medel, etanercept, utan några ytterligare kliniska fördelar jämfört med etanercept enbart. På grund av arten av biverkningarna som setts med kombinationsbehandlingen av etanercept och anakinra, kan liknande toxicitet också uppkomma av kombinationen med anakinra och andra TNF_{α}-hämmande medel. Kombinationen med infliximab och anakinra rekommenderas därför inte.

Samtidig behandling med TNF-alfa hämmare och abatacept

I kliniska prövningar har samtidig behandling med TNF-antagonister och abatacept varit förknippad med en ökad infektionsrisk inklusive allvarliga infektioner jämfört med enbart TNF-antagonister, utan ökad klinisk nytta. Kombinationen med infliximab och abatacept rekommenderas inte.

Samtidig behandling med andra biologiska läkemedel

Det finns otillräckligt med information om samtidig användning med infliximab och andra biologiska läkemedel som används för att behandla samma tillstånd som infliximab. Samtidig användning med infliximab och dessa biologiska läkemedel rekommenderas inte på grund av en eventuell ökad infektionsrisk och andra potentiella farmakologiska interaktioner.

Byte mellan biologiska DMARD-läkemedel

Försiktighet bör iakttas och patienter bör fortsatt övervakas när man byter från ett biologiskt läkemedel till ett annat, eftersom överlappande biologisk aktivitet ytterligare kan öka risken för biverkningar, inklusive infektion.

Vaccinationer

Det rekommenderas att patienter, om möjligt, uppdateras med alla vaccinationer i överensstämmelse med gällande vaccinationsriktlinjer innan behandling med Inflectra startas. Patienter på infliximab kan få samtidiga vaccinationer, förutom levande vacciner (se avsnitt 4.5 och 4.6).

I en subgrupp av 90 vuxna patienter med reumatoid artrit från ASPIRE-studien var en liknande andel patienter i varje behandlingsgrupp (metotrexat plus: placebo [n=17], 3 mg/kg [n=27] eller 6 mg/kg infliximab [n=46]) monterade en effektiv tvåfaldig ökning av titrar till ett polyvalent pneumokockvaccin, vilket indikerar att infliximab inte störde T-cellsoberoende humoralt immunsvar. Studier från den publicerade litteraturen i olika indikationer (t ex reumatoid artrit, psoriasis, Crohns sjukdom) tyder dock på att icke levande vacciner mottagna under behandling med anti-TNF-terapier, inklusive infliximab, kan framkalla ett lägre immunsvar än hos patienter som inte får anti-TNF-terapi.

Levande vacciner/antimikrobiella medel

Hos patienter som får anti-TNF-behandling finns begränsad data angående effekten av vaccination med levande vacciner eller den sekundära överföringen av infektioner från levande vacciner. Användning av levande vacciner kan resultera i kliniska infektioner, inkluderande disseminerade infektioner. Samtidig administrering av levande vacciner med infliximab rekommenderas inte.

Spädbarnsexponering *in utero*

Hos spädbarn som exponerats *in utero* för infliximab, har dödsfall rapporterats på grund av disseminerad Bacillus Calmette-Guérin (BCG)-infektion efter administrering av BCG-vaccin efter födseln. En väntetid på tolv månader efter födseln rekommenderas innan administrering av levande vacciner till spädbarn som exponerats *in utero* för infliximab. Om serumnivåerna av infliximab hos spädbarnet är omätbara eller om administreringen av infliximab var begränsad till graviditetens första

trimester kan administrering av ett levande vaccin övervägas vid en tidigare tidpunkt om det finns en tydlig klinisk fördel för det enskilda barnet (se avsnitt 4.6).

Spädbarnsexponering via bröstmjölk

Administrering av ett levande vaccin till ett ammande spädbarn, medan modern behandlas med infliximab, rekommenderas inte om inte serumnivåerna av infliximab hos spädbarnet är omätbara (se avsnitt 4.6).

Antimikrobiella medel

Annan användning av antimikrobiella medel så som levande försvagade bakterier (t.ex. BCG instillation i urinblåsan för behandling av cancer) kan resultera i kliniska infektioner, inkluderande disseminerade infektioner. Det rekommenderas att antimikrobiella medel inte ges samtidigt med infliximab.

Autoimmunprocess

Den relativa bristen på TNF_{α} orsakad av anti-TNF-behandling kan initiera en autoimmun process. Om en patient utvecklar ett lupusliknande syndrom efter behandling med infliximab och har antikroppar mot dubbelsträngat DNA, får fortsatt behandling med infliximab ej ges (se avsnitt 4.8).

Neurologiska biverkningar

Användning av TNF-hämmande medel, inklusive infliximab, har förknippats med fall av ny debut eller exacerbation av kliniska symtom och/eller radiografiska tecken på demyeliniserande störningar i CNS, inklusive multipel skleros och perifera demyeliniserande störningar inklusive Guillain-Barrés syndrom. Hos patienter med preexisterande eller nylig debut av demyeliniserande störningar ska fördelar och risker med anti-TNF-behandling noggrant övervägas innan behandling med infliximab påbörjas. Utsättande av infliximab ska övervägas om dessa störningar uppstår.

Maligniteter och lymfoproliferativa tillstånd

I den kontrollerade andelen av kliniska studier på TNF-blockerande medel observerades fler fall av maligniteter inklusive lymfom hos patienter som fick en TNF-hämmare jämfört med kontrollpatienterna. I kliniska studier för alla godkända indikationer med infliximab var incidensen för lymfom högre hos patienter som behandlades med infliximab än vad som förväntas i den allmänna populationen. Förekomsten av lymfom var dock sällsynt. Under marknadsföringen har det rapporterats fall av leukemi hos patienter som behandlats med ett TNF-hämmande medel. Det finns en ökad bakgrundsrisk för lymfom och leukemi hos patienter med reumatoid artrit som har en långvarig, högaktiv, inflammatorisk sjukdom vilket komplicerar riskbedömningen.

I en orienterande klinisk studie som utvärderade användningen av infliximab hos patienter med måttlig till svår kronisk obstruktiv lungsjukdom (KOL) rapporterades fler maligniteter hos de infliximab-behandlade patienterna jämfört med kontrollpatienterna. Alla patienter hade varit storrökare. Försiktighet bör iakttas när man överväger behandling av patienter med ökad risk för malignitet på grund av att de är storrökare.

Med nuvarande erfarenheter kan man inte utesluta en risk för att utveckla lymfom eller andra maligniteter hos patienter behandlade med TNF-hämmande medel (se avsnitt 4.8). Försiktighet bör iakttas när man överväger TNF-hämmande behandling av patienter med tidigare malignitet i anamnesen eller när man överväger fortsatt behandling av patienter som utvecklar en malignitet.

Försiktighet ska också iakttas hos patienter med psoriasis och anamnes av omfattande immunsuppressiv behandling eller förlängd PUVA-behandling.

Maligniteter, i vissa fall dödliga, har under marknadsföringen rapporterats, bland barn, tonåringar och unga vuxna (upp till 22 års ålder) som behandlats med TNF-hämmande medel (initiering av behandling ≤ 18 års ålder), inklusive infliximab. Ungefär hälften av fallen var lymfom. De övriga fallen representerade en mängd olika maligniteter och omfattade sällsynta maligniteter som vanligtvis förknippas med immunsuppression. Man kan inte utesluta en risk för att maligniteter utvecklas hos patienter som behandlas med TNF-hämmande medel.

Under marknadsföringen har fall av hepatosplenärt T-cellslymfom (HSTCL) rapporterats hos patienter som behandlats med TNF-hämmande medel, inklusive infliximab. Denna sällsynta variant av T-cellslymfom har ett mycket aggressivt sjukdomsförlopp och har vanligtvis dödlig utgång. Nästan alla patienter hade fått behandling med AZA eller 6-MP samtidigt med eller omedelbart före infliximab. De allra flesta fall med infliximab har inträffat hos patienter med Crohns sjukdom eller ulcerös kolit och de flesta rapporterades hos ungdomar och yngre vuxna män. Den potentiella risken med kombinationen av AZA eller 6-MP och infliximab ska noggrant övervägas. Risk för utveckling av hepatosplenärt T-cellslymfom hos patienter behandlade med infliximab kan inte uteslutas (se avsnitt 4.8).

Melanom och Merkelcellskarcinom har rapporterats hos patienter som behandlats med TNF-hämmare, inklusive infliximab (se avsnitt 4.8). Regelbunden hudundersökning rekommenderas, särskilt hos patienter med riskfaktorer för hudcancer.

En populationsbaserad retrospektiv kohortstudie med data från svenska nationella hälsoregister fann en ökad incidens av cervixcancer hos kvinnor med reumatoid artrit som behandlats med infliximab jämfört med patienter som inte behandlats med biologiska läkemedel eller den allmänna populationen, inklusive de över 60 års ålder. Regelbunden screening bör fortsätta hos kvinnor som behandlats med infliximab, inklusive de över 60 års ålder.

Alla patienter med ulcerös kolit som har en ökad risk för dysplasi eller kolonkarcinom (till exempel patienter med mångårig ulcerös kolit eller primär skleroserande kolangit) eller som tidigare har en anamnes av dysplasi eller kolonkarcinom, ska kontrolleras för dysplasi regelbundet före behandlingen och under sitt sjukdomsförlopp. Denna utredning ska inkludera kolonoskopi och biopsier enligt lokala rekommendationer. Tillgängliga data visar inte att infliximab påverkar risken för utveckling av dysplasi eller kolonkarcinom.

Då möjligheten för ökad risk för cancerutveckling inte är fastställd hos patienter med nyligen diagnostiserad dysplasi behandlade med infliximab, ska risken och nyttan av fortsatt behandling för den enskilda patienten noggrant värderas av läkaren.

Hjärtsvikt

Infliximab ska användas med försiktighet hos patienter med mild hjärtsvikt (NYHA klass I/II). Patienter ska övervakas noggrant och infliximab får inte fortsätta att ges till patienter som utvecklar nya eller förvärrade symtom på hjärtsvikt (se avsnitt 4.3 och 4.8).

Hematologiska reaktioner

Det har rapporterats fall av pancytopeni, leukopeni, neutropeni och trombocytopeni hos patienter som får TNF-hämmare, inklusive infliximab. Alla patienter ska rådas att omedelbart uppsöka läkare om tecken och symtom som tyder på bloddyskrasi uppstår (t.ex. ihållande feber, blåmärken, blödningar, blekhet). Avbrytande av behandling med infliximab ska övervägas hos patienter med bekräftade signifikanta hematologiska abnormiteter.

Övrigt

Det finns begränsad erfarenhet av säkerhet vid behandling med infliximab hos patienter som genomgått kirurgiska ingrepp, inklusive artroplastik. Den långa halveringstiden av infliximab ska

beaktas om ett kirurgiskt ingrepp planeras. En patient som kräver kirurgi och som står på infliximab ska övervakas noggrant beträffande infektioner och nödvändiga åtgärder ska vidtas.

Utebliven effekt vid behandling av Crohns sjukdom kan tyda på närvaro av en fast fibrotisk striktur som kan kräva kirurgisk behandling. Det finns inga belägg som talar för att infliximab försämrar eller orsakar fibrotiska strikturer.

Särskilda populationer

Äldre

Incidensen av allvarliga infektioner hos infliximab-behandlade patienter 65 år och äldre var högre än för dem som var under 65 år. En del av dessa hade dödlig utgång. Särskild uppmärksamhet avseende risken för infektion ska iakttas vid behandling av äldre (se avsnitt 4.8).

Pediatrisk population

Infektioner
I kliniska studier har infektioner rapporterats i en större andel hos pediatriska patienter än hos vuxna patienter (se avsnitt 4.8).

Vaccinationer
För barn rekommenderas att alla vaccinationer uppdateras i enlighet med gällande vaccinationsriktlinjer, om det är möjligt, innan behandling med infliximab påbörjas. Pediatriska patienter som behandlas med infliximab kan få samtidiga vaccinationer, med undantag för levande vacciner (se avsnitt 4.5 och 4.6).

Maligniteter och lymfoproliferativa störningar
Maligniteter, i vissa fall dödliga, har under marknadsföringen rapporterats hos barn, ungdomar och unga vuxna (upp till 22 års ålder) som behandlats med TNF-hämmande medel (initiering av behandling ≤ 18 års ålder), inklusive infliximab. Ungefär hälften av fallen var lymfom. De övriga fallen representerade en mängd olika maligniteter och omfattade sällsynta maligniteter som vanligtvis förknippas med immunsuppression. Man kan inte utesluta en risk för att maligniteter utvecklas hos barn och ungdomar som behandlas med TNF-hämmande medel.

Under marknadsföringen har fall av hepatosplenärt T-cellslymfom rapporterats hos patienter som behandlats med TNF-hämmande medel inklusive infliximab. Denna sällsynta variant av T-cellslymfom har ett mycket aggressivt sjukdomsförlopp och har vanligtvis dödlig utgång. Nästan alla patienter hade fått behandling med AZA eller 6-MP samtidigt med eller omedelbart före infliximab. De allra flesta fall med infliximab har inträffat hos patienter med Crohns sjukdom eller ulcerös kolit och de flesta rapporterades hos ungdomar och yngre vuxna män. Den potentiella risken med kombinationen av AZA eller 6-MP och infliximab ska noggrant övervägas. Risk för utveckling av hepatosplenärt T-cellslymfom hos patienter behandlade med infliximab kan inte uteslutas (se avsnitt 4.8).

Natriuminnehåll

Inflectra innehåller mindre än 1 mmol natrium (23 mg) per dos, d.v.s. är näst intill ”natriumfritt”. Däremot späds Inflectra ut i natriumklorid 9 mg/ml (0,9 %) infusionsvätska, lösning. Detta ska tas i beaktande för patienter som står på natriumreducerad kost (se avsnitt 6.6).

4.5 Interaktioner med andra läkemedel och övriga interaktioner

Inga interaktionsstudier har utförts.

Hos patienter med reumatoid artrit, psoriasisartrit och Crohns sjukdom finns det indikationer på att samtidig användning av metotrexat och andra immunmodulerande medel minskar bildningen av

antikroppar mot infliximab och ökar plasmakoncentrationerna av infliximab. Resultaten är emellertid ovissa på grund av begränsningar i metoderna som användes för serumanalyser av infliximab och antikroppar mot infliximab.

Kortikosteroider tycks inte påverka farmakokinetiken för infliximab i kliniskt relevant utsträckning.

Kombinationen av infliximab med andra biologiska läkemedel som används för att behandla samma tillstånd som infliximab, inklusive anakinra och abatacept, rekommenderas inte (se avsnitt 4.4).

Att ge levande vacciner samtidigt med infliximab rekommenderas inte. Det rekommenderas dessutom att levande vacciner inte ska ges till spädbarn efter exponering *in utero* för infliximab under 12 månader efter födseln. Om serumnivåerna av infliximab hos spädbarnet är omätbara eller om administreringen av infliximab var begränsad till graviditetens första trimester kan administrering av ett levande vaccin övervägas vid en tidigare tidpunkt om det finns en tydlig klinisk fördel för det enskilda barnet (se avsnitt 4.4).

Administrering av ett levande vaccin till ett ammande spädbarn, medan modern behandlas med infliximab, rekommenderas inte om inte serumnivåerna av infliximab hos spädbarnet är omätbara (se avsnitt 4.4 och 4.6).

Att ge antimikrobiella medel samtidigt med infliximab rekommenderas inte (se avsnitt 4.4).

4.6 Fertilitet, graviditet och amning

Fertila kvinnor

Kvinnor i fertil ålder ska överväga användning av lämpliga preventivmedel för att förhindra graviditet och fortsätta att använda dem i minst 6 månader efter den sista behandlingen med infliximab.

Graviditet

Det måttliga antalet prospektivt insamlade graviditeter exponerade för infliximab, och som resulterat i levande födsel med känd utgång, inklusive ungefär 1 100 som exponerats under den första trimestern, tyder inte på någon ökning i frekvensen av missbildningar hos nyfödda.

Baserat på en observationsstudie från norra Europa har en ökad risk (OR, 95% CI; p-value) för kejsarsnitt (1,50, 1,14-1,96; p = 0,0032), för tidig födelse (1,48, 1,05-2,09; p = 0,024), liten i förhållande till gestationsålder (2,79, 1,54-5,04; p = 0,0007) och låg födelsevikt (2,03, 1,41-2,94; p = 0,0002) observerats hos kvinnor som exponerats för infliximab under graviditeten (med eller utan immunmodulerande medel/kortikosteroider, 270 graviditeter), jämfört med kvinnor som enbart exponerats för immunmodulerande medel och/eller kortikosteroider (6 460 graviditeter). Det är oklart om exponering för infliximab och/eller svårighetsgraden av den underliggande sjukdomen bidragit till dessa utfall.

På grund av dess hämning av TNFα, kan administrering av infliximab under graviditet påverka det normala immunsvaret hos nyfödda. I toxikologiska utvecklingsstudier gjorda på mus genom användning av en analog antikropp som selektivt hämmar den funktionella aktiviteten av mus-TNFα fanns det inga tecken på maternell toxicitet, embryotoxicitet eller teratogenicitet (se avsnitt 5.3).

Den tillgängliga kliniska erfarenheten är begränsad. Infliximab ska endast användas under graviditet om det finns ett tydligt behov.

Infliximab passerar placentan och har detekterats i serum hos spädbarn upp till 12 månader efter födseln. Efter exponering *in utero* för infliximab kan spädbarn löpa en ökad risk för infektion, inklusive allvarlig disseminerad infektion som kan bli livshotande. Administrering av levande vacciner (t ex BCG vaccin) till spädbarn som exponerats för infliximab *in utero* rekommenderas inte under 12 månader efter födseln (se avsnitt 4.4 och 4.5). Om serumnivåerna av infliximab hos spädbarnet är

omätbara eller om administreringen av infliximab var begränsad till graviditetens första trimester kan administrering av ett levande vaccin övervägas vid en tidigare tidpunkt om det finns en tydlig klinisk fördel för det enskilda barnet. Fall av agranulocytos har också rapporterats (se avsnitt 4.8).

Amning

Begränsad data från publicerad litteratur tyder på att låga halter av infliximab har påvisats i modersmjölk vid koncentrationer upp till 5 % av moderns serumnivåer. Infliximab har även påvisats i serum hos spädbarn efter exponering för infliximab via bröstmjölk. Medan systemisk exponering hos ett ammande spädbarn förväntas vara låg, eftersom infliximab till stor del bryts ner i mag-tarmkanalen, rekommenderas inte administrering av ett levande vaccin till ett ammande spädbarn när modern behandlas med infliximab, om inte serumnivåerna hos spädbarnet är omätbara. Infliximab kan övervägas för användning under amning.

Fertilitet

Det finns otillräckligt med prekliniska data för att dra slutsatser av infliximabs effekter på fertilitet och allmän reproduktionsförmåga (se avsnitt 5.3).

4.7 Effekter på förmågan att framföra fordon och använda maskiner

Inflectra kan ha en mindre effekt på förmågan att framföra fordon och använda maskiner. Yrsel kan inträffa efter administrering av infliximab (se avsnitt 4.8).

4.8 Biverkningar

Sammanfattning av säkerhetsprofilen

Övre luftvägsinfektion var den vanligaste biverkningen rapporterade i kliniska studier och förekom hos 25,3 % av patienter behandlade med infliximab jämfört med 16,5 % av kontrollpatienter. De allvarligaste biverkningarna associerade med användning av TNF-hämmare som har rapporterats för infliximab omfattar HBV-reaktivering, kronisk hjärtsvikt, allvarliga infektioner (omfattar sepsis, opportunistiska infektioner och TBC), serumsjuka (fördröjda överkänslighetsreaktioner), hematologiska reaktioner, systemisk lupus erythematosus/lupusliknande syndrom, demyeliniserande störningar, hepatobiliära händelser, lymfom, HSTCL, leukemi, Merkelcellskarcinom, melanom, pediatriska maligniteter, sarkoidos/sarkoidlik reaktion, intestinal eller perianal abscess (vid Crohns sjukdom) och allvarliga infusionsreaktioner (se avsnitt 4.4).

Tabell över biverkningar

Tabell 1 listar biverkningarna baserade på erfarenhet från kliniska studier såväl som biverkningar, några med dödlig utgång, rapporterade under marknadsföring. Inom organsystemklasserna är biverkningarna uppräknade under frekvensrubriker enligt följande indelning: mycket vanliga (≥1/10); vanliga (≥1/100, <1/10), mindre vanliga (≥1/1 000, <1/100), sällsynta (≥1/10 000, <1/1 000), mycket sällsynta (<1/10 000), ingen känd frekvens (kan inte beräknas från tillgängliga data). Biverkningarna presenteras inom varje frekvensområde efter fallande allvarlighetsgrad.

Tabell 1
Biverkningar i kliniska studier och under marknadsföring

Infektioner och infestationer	
Mycket vanliga:	Virusinfektion (t ex influensa, herpes virusinfektion).
Vanliga:	Bakteriella infektioner (t ex sepsis, cellulit, abscess).
Mindre vanliga:	Tuberkulos, svampinfektion (t ex candidiasis, onykomykos).
Sällsynta:	Meningit, opportunistiska infektioner (såsom invasiva svampinfektioner [pneumocystisinfektion, histoplasmos, aspergillos, koccidioidomykos, kryptokockos, blastomykos] bakteriella infektioner [atypisk mykobakteriell, listerios, salmonellos] och virusinfektioner [cytomegalovirus]), parasitinfektioner, hepatit B-reaktivering
Ingen känd frekvens:	Genombrottsinfektion efter vaccination (efter exponering *in utero* för infliximab)*.
Neoplasier; benigna, maligna och ospecificerade (samt cystor och polyper)	
Sällsynta:	Lymfom, non-Hodgkins lymfom, Hodgkins sjukdom, leukemi, melanom, cervixcancer.
Ingen känd frekvens:	Hepatosplenärt T-cellslymfom (huvudsakligen hos ungdomar och yngre vuxna män med Crohns sjukdom eller ulcerös kolit), Merkelcellskarcinom, Kaposis sarkom.
Blodet och lymfsystemet	
Vanliga:	Neutropeni, leukopeni, anemi, lymfadenopati.
Mindre vanliga:	Trombocytopeni, lymfopeni, lymfocytos.
Sällsynta:	Agranulocytos (inklusive spädbarn exponerade *in utero* för infliximab), trombotisk trombocytopen purpura, pancytopeni, hemolytisk anemi, idiopatisk trombocytopen purpura.
Immunsystemet	
Vanliga:	Allergiskt andningssymtom.
Mindre vanliga:	Anafylaktisk reaktion, lupusliknande syndrom, serumsjuka eller reaktion liknande serumsjuka.
Sällsynta:	Anafylaktisk chock, vaskulit, sarkoidlik reaktion.
Metabolism och nutrition	
Mindre vanliga:	Dyslipidemi
Psykiska störningar	
Vanliga:	Depression, insomnia.
Mindre vanliga:	Amnesi, agitation, förvirring, somnolens, nervositet.
Sällsynta:	Apati.
Centrala och perifera nervsystemet	
Mycket vanliga:	Huvudvärk.
Vanliga:	Svindel, yrsel, hypestesi, parestesi.
Mindre vanliga:	Krampanfall, neuropati.
Sällsynta:	Transversell myelit, demyeliniserande störningar i CNS (multipelskleroslik sjukdom och optisk neurit), perifera demyeliniserande störningar (såsom Guillain-Barrés syndrom kronisk inflammatorisk demyeliniserande polyneuropati och multifokal motorisk neuropati).
Ingen känd frekvens:	Cerebrovaskulära händelser i tidsmässigt nära samband med infusion.
Ögon	
Vanliga:	Konjunktivit.
Mindre vanliga:	Keratit, periorbitalt ödem, hordeolum.
Sällsynta:	Endoftalmit.
Ingen känd frekvens:	Övergående synbortfall som inträffar under eller inom 2 timmar efter infusion.
Hjärtat	
Vanliga:	Takykardi, palpitation.
Mindre vanliga:	Hjärtsvikt (nytillkommen eller förvärrad), arytmi, synkope, bradykardi.
Sällsynta:	Cyanos, perikardiell utgjutning.
Ingen känd frekvens:	Myokardischemi/myokardinfarkt.

Blodkärl	
Vanliga:	Hypotoni, hypertoni, ekkymos, blodvallning, vallningar.
Mindre vanliga:	Perifer ischemi, tromboflebit, hematom.
Sällsynta:	Cirkulationssvikt, petekier, vasospasm.
Andningsvägar, bröstkorg och mediastinum	
Mycket vanliga:	Övre luftvägsinfektion, sinuit.
Vanliga:	Nedre luftvägsinfektion (t ex bronkit, pneumoni), dyspné, epistaxis.
Mindre vanliga:	Pulmonellt ödem, bronkospasm, pleurit, pleurautgjutning.
Sällsynta:	Interstitiell lungsjukdom (inklusive snabbt progredierande sjukdom, lungfibros och pneumonit).
Magtarmkanalen	
Mycket vanliga:	Buksmärta, illamående.
Vanliga:	Gastrointestinal blödning, diarré, dyspepsi, gastroesofagal reflux, förstoppning.
Mindre vanliga:	Tarmperforation, tarmstenos, divertikulit, pankreatit, keilit.
Lever och gallvägar	
Vanliga:	Onormal leverfunktion, förhöjda transaminasvärden.
Mindre vanliga:	Hepatit, hepatocellulär skada, kolecystit.
Sällsynta:	Autoimmun hepatit, gulsot.
Ingen känd frekvens:	Leversvikt.
Hud och subkutan vävnad	
Vanliga:	Nytillkommen eller förvärrad psoriasis, inklusive pustulös psoriasis (företrädesvis handflata & fotsulor), urtikaria, hudutslag, klåda, hyperhidros, torr hud, svampdermatit, eksem, alopeci.
Mindre vanliga:	Blåsutslag, seborré, rosacea, hudpapillom, hyperkeratos, onormal hudpigmentering.
Sällsynta:	Toxisk epidermal nekrolys, Stevens-Johnsons syndrom, erythema multiforme, furunkulos, linjär IgA bullös dermatos (LABD), akut generaliserad exantematös pustulos (AGEP), lichenoida reaktioner.
Ingen känd frekvens:	Försämring av symtom på dermatomyosit.
Muskuloskeletala systemet och bindväv	
Vanliga:	Artralgi, myalgi, ryggvärk.
Njurar och urinvägar	
Vanliga:	Urinvägsinfektion.
Mindre vanliga:	Pyelonefrit.
Reproduktionsorgan och bröstkörtel	
Mindre vanliga:	Vaginit.
Allmänna symtom och/eller symtom vid administreringsstället	
Mycket vanliga:	Infusionsrelaterad reaktion, smärta.
Vanliga:	Smärta i bröstkorgen, trötthet, feber, reaktion vid injektionsstället, frossa, ödem.
Mindre vanliga:	Försämrad läkning.
Sällsynta:	Granulomatösa förändringar.
Undersökningar	
Mindre vanliga:	Autoantikropp positiv, viktökning[1].
Sällsynta:	Komplementfaktorabnormalitet.

* inklusive bovin tuberkulos (disseminerad BCG-infektion), se avsnitt 4.4

[1] Vid månad 12 av den kontrollerade perioden för kliniska studier på vuxna, över alla indikationer, var median viktökning 3,50 kg hos patienter som behandlades med infliximab, jämfört med 3,00 kg hos patienter som behandlades med placebo. Median viktökning för indikationer på inflammatorisk tarmsjukdom var 4,14 kg hos patienter som behandlades med infliximab, jämfört med 3,00 kg hos patienter som behandlades med placebo. Median viktökning för reumatologiska indikationer var 3,40 kg hos patienter som behandlades med infliximab, jämfört med 3,00 kg hos patienter som behandlades med placebo.

Beskrivning av utvalda biverkningar

Infusionsrelaterade reaktioner

En infusionsrelaterad reaktion definierades i kliniska studier som en oönskad händelse som inträffar under infusionen eller inom 1 timme efter infusionen. I kliniska fas III-studier upplevde 18 % av patienterna behandlade med infliximab en infusionsrelaterad reaktion jämfört med 5 % av de patienter som behandlats med placebo. Överlag upplevde en större andel patienter som fått infliximab som monoterapi en infusionsrelaterad reaktion jämfört med de patienter som fått infliximab tillsammans med immunmodulerande medel. Ungefär 3 % av patienterna avbröt behandlingen på grund av infusionsreaktioner och alla patienter återhämtade sig med eller utan medicinsk behandling. Av de patienter som behandlats med infliximab och som fått en infusionsreaktion under den inledande perioden, till och med vecka 6, upplevde 27 % en infusionsreaktion under underhållsperioden, vecka 7 till och med vecka 54. Av de patienter som inte fått en infusionsreaktion under den inledande perioden upplevde 9 % en infusionsreaktion under underhållsperioden.

I en klinisk studie hos patienter med reumatoid artrit (ASPIRE) administrerades infusionerna under 2 timmar vid de 3 första infusionstillfällena. Durationen för de följande infusionerna kunde förkortas till inte mindre än 40 minuter hos de patienter som inte fått allvarliga infusionsreaktioner. I denna studie fick 66 % av patienterna (686 av 1 040) minst en förkortad infusion på 90 minuter eller mindre och 44 % av patienterna (454 av 1 040) fick minst en förkortad infusion på 60 minuter eller mindre. Av de patienter behandlade med infliximab, som fick minst en förkortad infusion, inträffade infusionsrelaterade reaktioner hos 15 % av patienterna och allvarliga infusionsreaktioner inträffade hos 0,4 % av patienterna.

I en klinisk studie på patienter med Crohns sjukdom (SONIC) förekom infusionsrelaterade reaktioner hos 16,6 % (27/163) av de patienter som fick infliximab som monoterapi, hos 5 % (9/179) av de patienter som fick infliximab i kombination med AZA och hos 5,6 % (9/161) av de patienter som fick AZA som monoterapi. En allvarlig infusionsreaktion (< 1 %) förekom hos en patient som fick infliximab som monoterapi.

Erfarenhet under marknadsföringen har visat att fall av anafylaxiliknande reaktioner inklusive larynx/farynx ödem, allvarlig bronkospasm och kramp har setts med infliximab-administrering (se avsnitt 4.4).

Fall av övergående synbortfall som inträffar under eller inom 2 timmar efter infliximab-infusion har rapporterats. Fall (vissa med dödlig utgång) av myokardischemi/myokardinfarkt och arytmi har rapporterats, några i tidsmässigt nära samband med infusion av infliximab, cerebrovaskulära händelser i tidsmässigt nära samband med infusion av infliximab har också rapporterats.

Infusionsreaktioner efter återinsatt behandling av infliximab

En klinisk prövning på patienter med måttlig till svår psoriasis planerades för att undersöka effekt och säkerhet vid långtids- underhållsbehandling jämfört med återinsatt inledande behandling med infliximab (maximalt fyra infusioner vid 0, 2, 6 och 14 veckor) efter sjukdomsskov. Patienterna fick inte någon annan samtidig immunsuppressiv behandling. I gruppen med återinsatt behandling fick 4 % (8/219) av patienterna allvarliga infusionsreaktioner jämfört med < 1 % (1/222) med underhållsbehandling. De flesta allvarliga infusionsreaktioner inträffade under den andra infusionen vecka 2. Intervallet mellan den sista underhållsdosen och den första återinsatta inledande dosen varierade från 35-231 dagar. Symtom omfattade, men begränsades inte till, andfåddhet, urtikaria, ansiktsödem och hypotension. I samtliga fall avslutades infliximab-behandlingen och/eller annan behandling sattes in varvid tecken och symtom försvann fullständigt.

Fördröjd överkänslighet

I kliniska studier har fördröjda överkänslighetsreaktioner varit mindre vanliga och har inträffat efter infliximab-uppehåll på mindre än 1 år. I psoriasisstudierna inträffade fördröjda

överkänslighetsreaktioner tidigt under behandlingsperioden. Tecken och symtom inkluderade myalgi och/eller artralgi med feber och/eller utslag, där en del patienter upplevde klåda, ansikts-, hand- eller läppödem, dysfagi, urtikaria, halsont och huvudvärk.

Det finns otillräckligt med data på incidensen av fördröjda överkänslighetsreaktioner efter infliximab-uppehåll på mer än 1 år men begränsade data från kliniska studier tyder på en ökad risk för fördröjd överkänslighet vid förlängt infliximab-uppehåll (se avsnitt 4.4).

I en klinisk 1-årsstudie med upprepade infusioner hos patienter med Crohns sjukdom (ACCENT I-studien) var incidensen 2,4 % för reaktioner liknande serumsjuka.

Immungenicitet

Patienter som utvecklade antikroppar mot infliximab var mer benägna (ungefär 2-till 3-faldigt) att utveckla infusionsrelaterade reaktioner. Samtidig användning av immunsupprimerande ämnen visade sig minska frekvensen av infusionsrelaterade reaktioner.

I kliniska studier där singel- och multipeldoser på 1 till 20 mg/kg infliximab användes upptäcktes antikroppar mot infliximab hos 14 % av patienterna som fått immunsuppressiv behandling och hos 24 % av patienterna utan immunsuppressiv behandling. Hos patienter med reumatoid artrit som fick den rekommenderade upprepade behandlingsregimen tillsammans med metotrexat utvecklade 8 % av patienterna antikroppar mot infliximab. Hos patienter med psoriasisartrit, som fick 5 mg/kg med eller utan metotrexat, förekom antikroppar hos 15 % av patienterna (antikroppar förekom hos 4 % av patienterna som fick metotrexat och hos 26 % av patienterna som inte fick metotrexat från baseline). Hos patienter med Crohns sjukdom som fick underhållsbehandling förekom antikroppar mot infliximab allmänt hos 3,3 % av de patienter som fick immunsuppressivt medel och hos 13,3 % av de patienter som inte fick immunsuppressivt medel. Incidensen av antikroppar var 2-3-faldigt högre för patienter som behandlades episodiskt. På grund av metodologiska begränsningar exkluderade inte en negativ test närvaron av antikroppar mot infliximab. En del patienter som utvecklade höga titrar av antikroppar mot infliximab hade bevisad reducerad effekt. Hos psoriasispatienter behandlade med infliximab som underhållsbehandling och utan samtidiga immunmodulerande medel utvecklade ca 28 % antikroppar mot infliximab (se avsnitt 4.4: ”Infusionsreaktioner och överkänslighet”).

Infektioner

Tuberkulos, bakteriella infektioner, inkluderande sepsis och pneumoni, invasiv svamp, virus och andra opportunistiska infektioner har setts hos patienter som får infliximab. Några av dessa infektioner har haft dödlig utgång; de vanligast rapporterade opportunistiska infektionerna med en mortalitet på > 5 % omfattar pneumocystisinfektion, candidiasis, listerios och aspergillos (se avsnitt 4.4).

36 % av patienter behandlade med infliximab behandlades för infektioner i kliniska studier jämfört med 25 % av patienter behandlade med placebo.

I kliniska studier på reumatoid artrit var incidensen av allvarliga infektioner inklusive pneumoni högre hos patienter behandlade med infliximab plus metotrexat jämfört med enbart metotrexat, särskilt vid doser på 6 mg/kg eller högre (se avsnitt 4.4).

Infektioner är de vanligaste spontant rapporterade biverkningarna. En del har resulterat i dödsfall. Nästan 50 % av rapporterade dödsfall har förknippats med infektioner. Tuberkulos, ibland med dödlig utgång, inklusive miliartuberkulos och tuberkulos med extrapulmonell lokalisation har rapporterats (se avsnitt 4.4).

Maligniteter och lymfoproliferativa tillstånd

I kliniska studier med infliximab, i vilka 5 780 patienter behandlades motsvarande 5 494 patientår, upptäcktes 5 fall av lymfom och 26 icke-lymfoma maligniteter jämfört med inga lymfom och 1 icke-lymfom malignitet hos 1 600 placebobehandlade patienter motsvarande 941 patientår.

I långtidssäkerhetsuppföljningar av kliniska studier med infliximab i upp till 5 år, motsvarande 6 234 patientår (3 210 patienter) rapporterades 5 fall av lymfom och 38 fall av icke-lymfoma maligniteter.

Fall av maligniteter, inklusive lymfom, har också rapporterats under marknadsföringen (se avsnitt 4.4).

I en orienterande klinisk studie med patienter med måttlig till svår KOL som antingen var rökare eller tidigare hade varit rökare behandlades 157 vuxna patienter med infliximab i doser liknande de som användes vid reumatoid artrit och Crohns sjukdom. Nio av dessa patienter utvecklade maligniteter, inklusive 1 lymfom. Mediantiden av uppföljningen var 0,8 år (incidens 5,7 % [95 % CI 2,65 % -10,6 %]. En malignitet rapporterades hos de 77 kontrollpatienterna (mediantiden av uppföljningen var 0,8 år, incidens 1,3 % [95 % CI 0,03 % -7,0 %]). Majoriteten av maligniteterna utvecklades i lungorna eller i huvud och hals.

En populationsbaserad retrospektiv kohortstudie fann en ökad incidens av cervixcancer hos kvinnor med reumatoid artrit som behandlats med infliximab jämfört med patienter som inte behandlats med biologiska läkemedel eller den allmänna populationen, inklusive de över 60 års ålder (se avsnitt 4.4).

Under marknadsföringen har dessutom fall av hepatosplenärt T-cellslymfom rapporterats hos patienter som behandlats med infliximab där de allra flesta fall inträffade hos patienter med Crohns sjukdom och ulcerös kolit, och de flesta av dessa var ungdomar eller yngre vuxna män (se avsnitt 4.4).

Hjärtsvikt

I en fas II-studie med syfte att utvärdera infliximab vid hjärtsvikt (CHF) sågs en högre mortalitet på grund av förvärrad hjärtsvikt bland patienter behandlade med infliximab, framförallt med den högre dosen på 10 mg/kg (d.v.s. dubbla maxdosen). I denna studie behandlades 150 patienter med NYHA klass III-IV CHF (ejektionsfraktion vänster kammare ≤ 35 %) med 3 infusioner infliximab 5 mg/kg, 10 mg/kg eller placebo under 6 veckor. Vid 38 veckor hade 9 av 101 patienter som behandlats med infliximab (2 på 5 mg/kg och 7 på 10 mg/kg) avlidit jämfört med ett dödsfall bland de 49 patienter som behandlats med placebo.
Det har rapporterats fall av förvärrad hjärtsvikt under marknadsföringen, med eller utan identifierbara påskyndande faktorer, hos patienter som får infliximab. Det har också under marknadsföringen rapporterats fall av debut av hjärtsvikt, inklusive hjärtsvikt hos patienter utan tidigare känd hjärtkärlsjukdom. Vissa av dessa patienter har varit under 50 år.

Lever- och gallvägsbiverkningar

I kliniska studier har milda till måttliga förhöjningar av ALAT- och ASAT-värden observerats hos patienter som fått infliximab, utan progression till svåra leverskador. Förhöjning av ALAT ≥ 5 x övre normalgräns (ÖNG) har observerats (se tabell 2). Förhöjda aminotransferasvärden observerades (ALAT oftare än ASAT) hos en större andel av patienterna som fick infliximab än hos kontrollpatienterna, både när infliximab gavs som monoterapi och när det användes i kombination med andra immunsuppressiva medel. De flesta avvikelser i aminotransferasvärdena var övergående. Ett mindre antal patienter hade emellertid förhöjningar under längre tid. Generellt var patienterna som utvecklade ALAT- och ASAT-förhöjningar asymtomatiska och avvikelserna minskade eller försvann oavsett fortsatt eller avbruten infliximab-behandling eller efter modifiering av samtidig behandling. Under marknadsföringen har fall av gulsot och hepatit, vissa med tecken på autoimmun hepatit, rapporterats hos patienter som fått infliximab (se avsnitt 4.4).

Tabell 2
Andel patienter med förhöjd ALAT-aktivitet i kliniska studier

Indikation	Antal patienter[3]		Medianuppföljning (vkr)[4]		≥ 3 x ÖNG		≥ 5 x ÖNG	
	placebo	infliximab	placebo	infliximab	placebo	infliximab	placebo	infliximab
Reumatoid artrit[1]	375	1087	58,1	58,3	3,2 %	3,9 %	0,8 %	0,9 %
Crohns sjukdom[2]	324	1034	53,7	54,0	2,2 %	4,9 %	0,0 %	1,5 %
Pediatrisk Crohns sjukdom	N/A	139	N/A	53,0	N/A	4,4 %	N/A	1,5 %
Ulcerös kolit	242	482	30,1	30,8	1,2 %	2,5 %	0,4 %	0,6 %
Pediatrisk ulcerös kolit	N/A	60	N/A	49,4	N/A	6,7 %	N/A	1,7 %
Ankylo-serande spondylit	76	275	24,1	101,9	0,0 %	9,5 %	0,0 %	3,6 %
Psoriasis-artrit	98	191	18,1	39,1	0,0 %	6,8 %	0,0 %	2,1 %
Plack-psoriasis	281	1175	16,1	50,1	0,4 %	7,7 %	0,0 %	3,4 %

1 Placebopatienter fick metotrexat medan infliximab-patienter fick både infliximab och metotrexat.
2 Placebopatienter i de 2 fas III–studierna vid Crohns sjukdom, ACCENT I och ACCENT II, fick en initial dos på 5 mg/kg infliximab vid studiestarten och erhöll placebo i underhållsfasen. Patienter som randomiserades till underhållsbehandling med placebo och senare bytte till infliximab är inkluderade i gruppen infliximab vid analysen av ALAT. I fas IIIb-studien vid Crohns sjukdom, SONIC, fick placebopatienterna AZA 2,5 mg/kg/dag som aktiv kontroll i tillägg till placebo infliximab-infusioner.
3 Antal patienter som utvärderades för ALAT.
4 Uppföljning i median baseras på behandlade patienter.

Antinukleära antikroppar (ANA)/anti-dubbelsträngat DNA-(dsDNA)-antikroppar

Ungefär hälften av patienterna behandlade med infliximab i kliniska studier som var ANA-negativa vid studiestart (baseline) utvecklade positiv ANA under studien jämfört med ungefär en femtedel av patienterna behandlade med placebo. Anti-dsDNA-antikroppar upptäcktes nyligen hos ungefär 17 % av patienterna behandlade med infliximab jämfört med 0 % hos patienterna behandlade med placebo. Vid den sista utvärderingen var 57 % av patienterna behandlade med infliximab fortfarande anti-dsDNA-positiva. Rapporter om lupus och lupus-liknande syndrom är emellertid fortfarande mindre vanliga (se avsnitt 4.4).

Pediatrisk population

Patienter med juvenil reumatoid artrit

Infliximab studerades i en klinisk studie med 120 patienter (ålder: 4–17 år gamla) med aktiv juvenil reumatoid artrit trots metotrexat. Patienterna erhöll infliximab 3 eller 6 mg/kg som en 3-dos induktionsregim (vecka 0, 2, 6 respektive vecka 14, 16, 20) följt av underhållsbehandling var 8:e vecka i kombination med metotrexat.

Infusionsreaktioner
Infusionsreaktioner inträffade hos 35 % av patienterna med juvenil reumatoid artrit, som fick 3 mg/kg jämfört med 17,5 % av patienterna som fick 6 mg/kg. I infliximab-gruppen som fick 3 mg/kg hade 4 av 60 patienter en allvarlig infusionsreaktion och 3 patienter rapporterade en möjlig anafylaktisk reaktion (2 återfanns bland de allvarliga infusionsreaktionerna). I gruppen, som fick 6 mg/kg, hade 2

av 57 patienter en allvarlig infusionsreaktion, en av dessa hade en möjlig anafylaktisk reaktion (se avsnitt 4.4).

Immungenicitet
Antikroppar mot infliximab utvecklades hos 38 % av patienterna som fick 3 mg/kg jämfört med 12 % av patienterna som fick 6 mg/kg. Antikroppstitrarna var märkbart högre för 3 mg/kg jämfört med 6 mg/kg.

Infektioner
Infektioner inträffade hos 68 % (41/60) av barnen som fick 3 mg/kg under 52 veckor, hos 65 % (37/57) av barnen som fick infliximab 6 mg/kg under 38 veckor och hos 47 % (28/60) av barnen som fick placebo under 14 veckor (se avsnitt 4.4).

Pediatriska patienter med Crohns sjukdom

I REACH-studien (se avsnitt 5.1) rapporterades följande biverkningar oftare hos pediatriska patienter med Crohns sjukdom än hos vuxna patienter med Crohns sjukdom: anemi (10,7 %), blod i avföringen (9,7 %), leukopeni (8,7 %), vallningar (8,7 %), virusinfektion (7,8 %), neutropeni (6,8 %), bakteriell infektion (5,8 %) och allergiska reaktioner i luftvägarna (5,8 %). Dessutom rapporterades benbrott (6,8 %), men något orsakssamband har inte fastställts. Andra speciella överväganden diskuteras nedan.

Infusionsrelaterade reaktioner
Av de randomiserade patienterna i REACH upplevde 17,5 % en eller flera infusionsreaktioner. Det förekom inga allvarliga infusionsreaktioner och 2 patienter i REACH fick icke allvarliga anafylaktiska reaktioner.

Immungenicitet
Antikroppar mot infliximab upptäcktes hos 3 (2,9 %) av barnen.

Infektioner
I REACH-studien rapporterades infektioner hos 56,3 % av de randomiserade patienterna behandlade med infliximab. Infektioner rapporterades oftare hos patienter som fick infusioner var 8:e vecka jämfört med de som fick infusioner var 12:e vecka (73,6 % respektive 38,0 %). Allvarliga infektioner rapporterades hos 3 patienter i gruppen som fick underhållsbehandling var 8:e vecka och hos 4 patienter var 12:e vecka. De vanligast rapporterade infektionerna var övre luftvägsinfektioner och faryngit och den vanligast rapporterade allvarliga infektionen var abscess. Tre fall av lunginflammation (1 allvarlig) och 2 fall av herpes zoster (båda icke allvarliga) rapporterades.

Pediatriska patienter med ulcerös kolit

Biverkningarna som rapporterades i studien vid pediatrisk ulcerös kolit (C0168T72) och studierna vid vuxen ulcerös kolit (ACT 1 och ACT 2) var vanligtvis jämförbara. I C0168T72 var de vanligaste biverkningarna övre luftvägsinfektion, faryngit, buksmärta, feber och huvudvärk. Den vanligaste biverkningen var försämring av ulcerös kolit, incidensen av denna var högre hos patienter med dosering var 12:e vecka jämfört med var 8:e vecka.

Infusionsrelaterade reaktioner
Sammantaget, upplevde 8 (13,3 %) av 60 behandlade patienter en eller flera infusionsreaktioner, med 4 av 22 (18,2 %) i gruppen som fick underhållsbehandling var 8:e vecka respektive 3 av 23 (13,0 %) var 12:e vecka. Inga allvarliga infusionsreaktioner rapporterades. Alla infusionsreaktioner var milda eller måttliga i intensitet.

Immungenicitet
Antikroppar mot infliximab påvisades hos 4 (7,7 %) av patienterna till och med vecka 54.

Infektioner
Infektioner rapporterades hos 31 (51,7 %) av 60 behandlade patienter i C0168T72 och 22 (36,7 %) av dessa behövde oral eller parenteral antimikrobisk behandling. Andelen patienter med infektioner i C0168T72 var jämförbar med den i studien vid pediatrisk Crohns sjukdom (REACH) men var högre än i studierna hos vuxna med ulcerös kolit (ACT 1 och ACT 2). Den totala incidensen infektioner i C0168T72 var 13/22 (59 %) i gruppen som fick underhållsbehandling var 8:e vecka respektive 14/23 (60,9 %) var 12:e vecka. Övre luftvägsinfektion (7/60 [12 %]) och faryngit (5/60 [8 %] var de vanligast rapporterade luftvägsinfektionerna. Allvarliga infektioner rapporterades hos 12 % (7/60) av alla behandlade patienter.

I denna studie, ingick fler patienter i åldersgruppen 12 till 17 år än i åldersgruppen 6 till 11 år (45/60 [75,0 %] respektive 15/60 [25,0 %]. Även om antalet patienter i varje undergrupp är alltför litet för att dra några definitiva slutsatser om ålderns inverkan på biverkningar, var det en större andel patienter med allvarliga biverkningar och som avbröt på grund av biverkningar i den yngre åldersgruppen än i den äldre åldersgruppen. Då andelen patienter med infektioner också var större i den yngre åldersgruppen, var andelen allvarliga infektioner jämförbara i de två åldersgrupperna. Sammantaget var omfattningen av biverkningar och infusionsreaktioner jämförbara mellan åldersgrupperna 6 till 11 och 12 till 17 år.

Erfarenhet under marknadsföringen

Spontant rapporterade allvarliga biverkningar under marknadsföringen med infliximab hos den pediatriska populationen har innefattat maligniteter såsom hepatosplenärt T-cellslymfom, övergående förändringar av leverenzym, lupusliknande syndrom och positiva autoantikroppar (se avsnitt 4.4 och 4.8).

Övriga speciella grupper

Äldre

I kliniska studier på reumatoid artrit var incidensen av allvarliga infektioner högre hos infliximab- plus metotrexatbehandlade patienter som var 65 år och äldre (11,3 %) än hos dem som var under 65 års ålder (4,6 %). Hos patienter som enbart behandlats med metotrexat var incidensen av allvarliga infektioner 5,2 % hos patienter som var 65 år och äldre jämfört med 2,7 % hos patienter som var under 65 år (se avsnitt 4.4).

Rapportering av misstänkta biverkningar

Det är viktigt att rapportera misstänkta biverkningar efter att läkemedlet godkänts. Det gör det möjligt att kontinuerligt övervaka läkemedlets nytta-riskförhållande. Hälso- och sjukvårdspersonal uppmanas att rapportera varje misstänkt biverkning via det nationella rapporteringssystemet listat i bilaga V.

4.9 Överdosering

Inga fall av överdosering har rapporterats. Engångsdoser på upp till 20 mg/kg har givits utan toxiska effekter.

5. FARMAKOLOGISKA EGENSKAPER

5.1 Farmakodynamiska egenskaper

Farmakoterapeutisk grupp: immunsuppressiva medel, TNF-α-hämmare, ATC-kod: L04AB02.

Inflectra tillhör gruppen ”biosimilars”. Ytterligare information om detta läkemedel finns på Europeiska läkemedelsmyndighetens webbplats http://www.ema.europa.eu.

Verkningsmekanism

Infliximab är en chimär, human-musantikropp som binder med hög affinitet till både lösliga och transmembrana former av TNF_{α}, men inte till lymfotoxin α (TNF_{β}).

Farmakodynamisk effekt

Infliximab hämmar den funktionella aktiviteten av TNF_{α} vid flera olika försök *in vitro*. Infliximab förebyggde sjukdom hos transgena möss som utvecklar polyartrit som en följd av konstitutivt uttryck av humant TNF_{α} och när det administreras efter att sjukdomen debuterat ledde det till att eroderade leder läkte. *In vivo* bildar infliximab snabbt stabila komplex med humant TNF_{α}, en process som sker parallellt med förlusten av bioaktiviteten hos TNF_{α}.

Förhöjda koncentrationer av TNF_{α} har påvisats i lederna hos patienter med reumatoid artrit och korrelerar med förhöjd sjukdomsaktivitet. Vid reumatoid artrit ger behandling med infliximab minskad infiltration av inflammatoriska celler till inflammerade områden av leden såväl som uttryck av molekyler som medierar cellulär adhesion, kemoattraktion och vävnadsnedbrytning. Efter behandling med infliximab uppvisade patienter minskade nivåer av interleukin 6 (IL-6) i serum och C-reaktivt protein (CRP) och ökade hemoglobinnivåer hos RA-patienter med låga hemoglobinnivåer jämfört med utgångsvärdet. Vidare visade perifera blodlymfocyter ingen signifikant minskning i antal eller i proliferativt svar på mitogen stimulering *in vitro* jämfört med celler hos obehandlade patienter. Hos psoriasispatienter resulterade behandling med infliximab i minskning av epidermal inflammation och normalisering av keratinocytdifferentieringen i psoriasisplacken. För psoriasisartrit minskar korttidsbehandling med infliximab antalet T-celler och blodkärl i synovium och psoriatiska huden.

Histologisk undersökning av kolonbiopsier som tagits före samt 4 veckor efter administrering av infliximab, påvisade en avsevärd minskning av detekterbart TNF_{α}. Behandling med infliximab av patienter med Crohns sjukdom, förknippades också med en avsevärd minskning i serum av den vanligen förhöjda nivån av inflammationsmarkören CRP. Det totala antalet vita blodkroppar i perifert blod påverkades minimalt hos patienter behandlade med infliximab, även om förändringar beträffande lymfocyter, monocyter och neutrofiler återspeglade förändringar mot normalområdet. Mononukleära celler i perifert blod (PBMC) hos patienter behandlade med infliximab visade oförminskat proliferativt svar på stimuli jämfört med icke-behandlade patienter och inga väsentliga förändringar i cytokinproduktionen från stimulerade PBMC observerades efter behandling med infliximab. Analys av mononukleära celler i lamina propria på biopsier tagna från tarmmukosa, visade att behandling med infliximab ledde till en minskning av antalet celler med förmåga att uttrycka TNF_{α} och interferonγ. Ytterligare histologiska studier visade att behandling med infliximab minskar infiltrationen av inflammatoriska celler till drabbade delar av tarmen samt närvaron av inflammationsmarkörer vid dessa ställen. Endoskopiska studier av tarmslemhinnan har påvisat slemhinneläkning hos patienter behandlade med infliximab.

Klinisk effekt och säkerhet

Vuxna med reumatoid artrit

Effekten med infliximab utvärderades i två randomiserade, dubbelblinda, pivotala multicenterstudier: ATTRACT och ASPIRE. I båda studierna var samtidig användning av stabila doser av folsyra, orala kortikosteroider (≤ 10 mg/dag) och/eller icke-steroida antiinflammatoriska läkemedel (NSAID) tillåtna.

Primära effektmått i studien var att minska tecken och symtom mätt med ”American College of Rheumatology”-kriterier (ACR20 i ATTRACT, ”landmark” ACR-N i ASPIRE), förhindrande av strukturell ledskada och förbättring av fysisk funktion. En minskning av tecken och symtom definierade som en minst 20 %-ig förbättring (ACR20) av både antalet ömma och svullna leder och i 3 av följande 5 kriterier: (1) läkarens helhetsbedömning, (2) patientens helhetsbedömning, (3) mått på funktion/oförmåga, (4) visuell analog smärtskala och (5) erytrocytsedimentering eller C-reaktivt protein. ACR-N använder samma kriterier som ACR20, beräknade genom att ta den lägsta

procentuella förbättringen av antalet svullna och antalet ömma leder och medianen av de kvarvarande 5 komponenterna i ACR-svaret. Strukturell ledskada (erosioner och reduktion av ledspringor) i händer och fötter mättes genom förändring från utgångsvärdet i van der Heijdes modifierade ”Sharp score” (0-440). Ett hälsoutvärderingsformulär, ”Health Assessment Questionnaire” (HAQ, skala 0-3) användes för att mäta patienternas genomsnittliga förändring av fysisk funktion över tiden.

I ATTRACT-studien utvärderades svaret vid vecka 30, 54 och 102 i en placebokontrollerad studie med 428 patienter med aktiv reumatoid artrit trots behandling med metotrexat. Ungefär 50 % av patienterna var i funktionsklass III. Patienterna fick placebo, infliximab 3 mg/kg eller 10 mg/kg vid vecka 0, 2 och 6 samt därefter var 4:e eller var 8:e vecka. Alla patienter fick stabila metotrexatdoser (median 15 mg/vecka) i 6 månader före enrollering för att sedan kvarstå på stabila doser genom hela studien.

Resultat från vecka 54 (ACR20, totala van der Heijdes modifiering av ”Sharp score” och HAQ) framgår av tabell 3. En högre grad av kliniskt svar (ACR50 och ACR70) sågs hos alla infliximabgrupper efter 30 och 54 veckor jämfört med enbart metotrexat.

En reducerad progressionstakt av strukturell ledskada (erosioner och reduktion av ledspringor) sågs hos alla infliximabgrupper efter 54 veckors behandling (tabell 3).

Effekterna som sågs efter 54 veckor kvarstod under 102 veckor. Eftersom ett antal patienter avbröt studien kan graden av effektskillnad mellan infliximab och gruppen som erhöll enbart metotrexat ej definieras.

Tabell 3
Effekt på ACR20, strukturell ledskada och fysisk funktion vid vecka 54, ATTRACT

		infliximab[b]				
	Kontroll[a]	3 mg/kg var 8:e vecka	3 mg/kg var 4:e vecka	10 mg/kg var 8:e vecka	10 mg/kg var 4:e vecka	Alla infliximab [b]
Patienter med ACR20 svar/ Utvärderade patienter (%)[c]	15/88 (17%)	36/86 (42%)	41/86 (48%)	51/87 (59%)	48/81 (59%)	176/340 (52%)
Total poäng[d] (van der Heijde-modifierade “Sharp score”)						
Ändring från utgångsvärdet (Medel ± SD[c])	7,0 ± 10,3	1,3 ± 6,0	1,6 ± 8,5	0,2 ± 3,6	-0,7 ± 3,8	0,6 ± 5,9
Median[c] (Interquartile range)	4,0 (0,5;9,7)	0.5 (-1,5;3,0)	0,1 (-2,5;3,0)	0,5 (-1,5;2,0)	-0,5 (-3,0;1,5)	0,0 (-1,8;2,0)
Patienter utan försämring/utvärderade patienter (%)[c]	13/64 (20%)	34/71 (48%)	35/71 (49%)	37/77 (48%)	44/66 (67%)	150/285 (53%)
HAQ förändring från utgångsvärdet över tiden[e] (utvärderade patienter)	87	86	85	87	81	339
Medel ± SD[c]	0,2 ± 0,3	0,4 ± 0,3	0,5 ± 0,4	0,5 ± 0,5	0,4 ± 0,4	0,4 ± 0,4

a kontroll = Alla patienter hade aktiv RA trots behandling med stabila metotrexatdoser i 6 månader före inkludering och skulle stå på oförändrade metotrexatdoser i studien. Samtidig användning av stabila doser av orala kortikosteroiddoser (≤ 10 mg/dygn) och/eller NSAID tilläts och folsyratillskott gavs.
b alla infliximabdoser givna i kombination med metotrexat och folsyra, där vissa stod på kortikosteroider och/eller NSAID
c $p < 0,001$, för varje grupp behandlad med infliximab jämfört med kontroll
d högre värden indikerar mer ledskada.
e HAQ = Health Assessment Questionnaire; högre värden anger mindre funktionsnedsättning.

I ASPIRE-studien utvärderades svaret efter 54 veckor hos 1 004 metotrexatnaiva patienter med tidig (≤ 3 års sjukdomsduration, median 0,6 år) aktiv reumatoid artrit (medianen av antalet svullna och ömma leder var 19 respektive 31). Alla patienter fick metotrexat (optimerat till 20 mg/vecka vid

vecka 8) och antingen placebo, infliximab 3 mg/kg eller 6 mg/kg vid vecka 0, 2 och 6 samt var 8:e vecka därefter. Resultaten från vecka 54 visas i tabell 4.

Efter 54 veckors behandling resulterade båda doserna av infliximab + metotrexat i statistiskt signifikant större förbättring av tecken och symtom jämfört med enbart metotrexat, mätt som andelen patienter som uppnår ACR20, 50 och 70 svar.

I ASPIRE hade mer än 90 % av patienterna minst två utvärderbara röntgenbilder. Minskningen i progressionstakt av strukturell skada observerades vid vecka 30 och 54 i infliximab + metotrexat-grupperna jämfört med enbart metotrexat.

Tabell 4
Effekt på ACRn, strukturell ledskada och fysisk funktion vid vecka 54, ASPIRE

		Infliximab + MTX		
	Placebo + MTX	3 mg/kg	6 mg/kg	Kombinerat
Randomiserade patienter	282	359	363	722
Procentuell förbättring i ACR				
Medel ± SD[a]	24,8 ± 59,7	37,3 ± 52,8	42,0 ± 47,3	39,6 ± 50,1
Förändring från utgångsvärdet i totalt van der Heijde-modifierade ”Sharp score”[b]				
Medel ± SD[a]	3,70 ± 9,61	0,42 ± 5,82	0,51 ± 5,55	0,46 ± 5,68
Median	0,43	0,00	0,00	0,00
HAQ förbättring från utgångsvärdet i genomsnitt över tiden från vecka 30 till vecka 54[c]				
Medel ± SD[d]	0,68 ± 0,63	0,80 ± 0,65	0,88 ± 0,65	0,84 ± 0,65

a $p < 0,001$, för varje behandlingsgrupp infliximab jämfört med kontroll.
b större värden anger mer ledskada.
c HAQ = Health Assessment Questionnaire; högre värden anger mindre funktionsnedsättning.
d $p = 0,030$ och $< 0,001$ för behandlingsgrupperna med 3 mg/kg respektive 6 mg/kg jämfört med placebo + MTX.

Data som stöder dostitrering för reumatoid artrit kommer från studierna ATTRACT, ASPIRE och START. START var en randomiserad, dubbelblind multicentersäkerhetsstudie med 3 parallella grupper. I en av studiearmarna (grupp 2, n=329) tilläts patienterna med otillräckligt svar att dostitrera med ökningar på 1,5 mg/kg från 3 upp till 9 mg/kg. Majoriteten av dessa patienter (67 %) behövde ingen dostitrering. Av de patienter som behövde dostitrering erhöll 80 % kliniskt svar och majoriteten (64 %) av dessa behövde bara en justering på 1,5 mg/kg.

Vuxna med Crohns sjukdom

Induktionsbehandling vid måttlig till svår aktiv Crohns sjukdom
Effekten av en singeldosbehandling med infliximab utvärderades hos 108 patienter med aktiv Crohns sjukdom (aktivitetsindex för Crohns sjukdom (CDAI) ≥ 220 ≤ 400) i en randomiserad, dubbelblind, placebokontrollerad dos-respons-studie. Av dessa 108 patienter blev 27 behandlade med den rekommenderade dosen infliximab 5 mg/kg. Alla patienter hade uppvisat ett otillräckligt svar på tidigare konventionella behandlingar. Samtidig användning av konventionell behandling i oförändrade doser var tillåten och 92 % av patienterna erhöll fortsättningsvis dessa behandlingar.

Primär endpoint var den andel patienter som fick ett kliniskt svar, definierat som en minskning i CDAI med ≥ 70 poäng från utgångsvärdet vid utvärdering efter 4 veckor utan någon ökad användning av andra läkemedel eller kirurgisk behandling för Crohns sjukdom. Patienter som svarade vecka 4 följdes upp till vecka 12. Sekundära endpoints omfattade andelen patienter i klinisk remission vid vecka 4 (CDAI < 150), och ett kliniskt svar över tiden.

Vid vecka 4, efter en engångsdos, uppnådde 22/27 (81 %) av patienterna behandlade med infliximab 5 mg/kg ett kliniskt svar jämfört med 4/25 (16 %) av patienterna behandlade med placebo (p < 0,001). Vid vecka 4 uppnådde 13/27 (48 %) av patienterna behandlade med infliximab en klinisk remission (CDAI < 150) jämfört med 1/25 (4 %) av patienterna behandlade med placebo. Ett kliniskt svar noterades inom 2 veckor med ett maximalt svar vid 4 veckor. Vid den sista observationen vid 12 veckor svarade fortfarande 13/27 (48 %) av de patienter som behandlades med infliximab.

Underhållsbehandling vid måttlig till svår aktiv Crohns sjukdom hos vuxna
Effekten av upprepade infusioner med infliximab studerades i en 1-årig klinisk studie (ACCENT I). Totalt 573 patienter med måttlig till svår aktiv Crohns sjukdom (CDAI ≥ 220 ≤ 400) fick en singelinfusion med 5 mg/kg vid vecka 0. 178 av de 580 rekryterade patienterna (30,7 %) konstaterades ha svår sjukdom (CDAI score > 300 samt samtidig kortikosteroidbehandling och/eller immunsuppressiva läkemedel) motsvarande den befolkning som beskrivs i indikationen (se avsnitt 4.1). Vid vecka 2 undersöktes alla patienter avseende kliniskt svar och randomiserades till en av 3 behandlingsgrupper: en grupp med placebo underhållsbehandling, en grupp med 5 mg/kg underhållsbehandling och en grupp med 10 mg/kg underhållsbehandling. Alla 3 grupperna erhöll upprepade infusioner vid vecka 2, 6 och därefter var 8:e vecka.

Av de 573 randomiserade patienterna uppnådde 335 (58 %) kliniskt svar vid vecka 2. Dessa patienter klassificerades som patienter som svarat vid vecka 2 och inkluderades i primäranalysen (se tabell 5). Bland patienterna, som klassificerades som utan behandlingssvar vid vecka 2, uppnådde 32 % (26/81) i gruppen med placebo underhållsbehandling och 42 % (68/163) i gruppen med infliximab kliniskt svar vid vecka 6. Det var därefter ingen skillnad mellan grupperna avseende antal patienter med sent svar.

Andra primära endpoint var andelen patienter i klinisk remission (CDAI< 150) vid vecka 30 samt tid till behandlingssvikt till och med vecka 54. Nedtrappning av kortikosteroider var tillåten efter vecka 6.

Tabell 5
Effekt på behandlingssvar och remissionstakt, data från ACCENT I (patienter med svar vecka 2)

	ACCENT I (patienter med svar vecka 2) % patienter		
	Placebo underhålls-behandling (n=110)	Infliximab underhålls-behandling 5 mg/kg (n=113) (p-värde)	Infliximab underhålls-behandling 10 mg/kg (n=112) (p-värde)
Mediantid till behandlingssvikt till och med vecka 54	19 veckor	38 veckor (0,002)	> 54 veckor (< 0,001)
Vecka 30			
Kliniskt svar[a]	27,3	51,3 (< 0,001)	59,1 (< 0,001)
Klinisk remission	20,9	38,9 (0,003)	45,5 (< 0,001)
Steroidfri remission	10,7 (6/56)	31,0 (18/58) (0,008)	36,8 (21/57) (0,001)
Vecka 54			
Kliniskt svar[a]	15,5	38,1 (< 0,001)	47,7 (< 0,001)
Klinisk remission	13,6	28,3 (0,007)	38,4 (< 0,001)
Kvarstående steroidfri remission[b]	5,7 (3/53)	17,9 (10/56) (0,075)	28,6 (16/56) (0,002)

a Reduktion av CDAI ≥ 25 % och ≥ 70 poäng.
b CDAI< 150 vid både vecka 30 och 54 och utan kortikosteroider 3 månader före vecka 54 bland patienter som fick kortikosteroider vid baseline.

Med början vecka 14 tilläts patienter som hade svarat på behandling, men därefter förlorat den kliniska nyttan, gå över till en dos infliximab 5 mg/kg högre än den dos de ursprungligen randomiserades till. 89 % (50/56) patienter som förlorat det kliniska svaret med infliximab 5 mg/kg underhållsbehandling efter vecka 14 svarade på behandling med infliximab 10 mg/kg.

Förbättringar i livskvalitet, en minskning av sjukdomsrelaterade sjukhusvistelser och kortikosteroidbehandling sågs i gruppen som fick infliximab underhållsbehandling jämfört med gruppen som fick placebo underhållsbehandling vid vecka 30 och 54.

Infliximab med eller utan AZA utvärderades i en randomiserad, dubbelblind, aktiv jämförande studie (SONIC) hos 508 vuxna patienter med måttlig till svår Crohns sjukdom (CDAI ≥ 220 ≤ 450) som var naiva till biologiska och immunsuppressiva medel och hade en median sjukdomstid på 2,3 år. Vid baseline fick 27,4 % av patienterna systemiska kortikosteroider, 14,2 % av patienterna fick budesonid och 54,3 % av patienterna fick 5-ASA medel. Patienterna randomiserades till att få AZA som monoterapi, infliximab som monoterapi eller infliximab plus AZA kombinationsterapi. Infliximab administrerades i en dos på 5 mg/kg vid vecka 0, 2, 6 och därefter var 8:e vecka. AZA gavs i en dos på 2,5 mg/kg dagligen.

Studiens primära endpoint var klinisk remission utan kortikosteroidbehandling vid vecka 26, definierad som patienter med klinisk remission (CDAI av < 150) som inte hade tagit orala systemiska kortikosteroider (prednison eller motsvarande) eller budesonid i en dos på > 6 mg/dag under åtminstone 3 veckor. För resultat se tabell 6. Andelen av patienter med slemhinneläkning vid vecka 26 var signifikant större i grupperna med infliximab plus AZA kombinationen (43,9 %, p< 0,001) och infliximab som monoterapi (30,1 %, p=0,023) jämfört med gruppen AZA som monoterapi (16,5 %).

Tabell 6
Procent av patienter som uppnådde klinisk remission utan kortikosteroidbehandling vecka 26, SONIC

	AZA monoterapi	Infliximab monoterapi	Infliximab + AZA kombinationsterapi
Vecka 26			
Samtliga randomiserade patienter	30,0 % (51/170)	44,4 % (75/169) (p=0,006)*	56,8 % (96/169) (p< 0,001)*

* P-värden representerar varje behandlingsgrupp infliximab mot AZA monoterapi.

Liknande trender i att uppnå klinisk remission utan kortikosteroidbehandling observerades i vecka 50. Dessutom observerades förbättrad livskvalitet mätt med IBDQ för infliximab.

Induktionsbehandling vid fistulerande aktiv Crohns sjukdom
Effekten utvärderades även i en randomiserad, dubbelblind, placebokontrollerad studie hos 94 patienter med fistulerande Crohns sjukdom som hade fistlar som var minst 3 månader gamla. Trettioen av dessa patienter behandlades med infliximab 5 mg/kg. Ungefär 93 % av patienterna hade tidigare fått behandling med antibiotika eller immunsuppressiva medel.

Samtidig användning av konventionella behandlingar i oförändrade doser var tillåten och 83 % av patienterna gavs fortsättningsvis åtminstone en av dessa behandlingar. Patienterna fick antingen placebo eller infliximab vid vecka 0, 2 och 6 (totalt 3 doser). Patienterna följdes upp till vecka 26. Primär endpoint var andelen patienter som uppvisade ett kliniskt svar, definierat som en ≥ 50 % minskning från utgångsvärdet i antalet fistlar som dränerades vid ett lätt tryck vid minst två på varandra följande besök (med 4 veckors mellanrum), utan någon ökad användning av läkemedel eller kirurgisk behandling för Crohns sjukdom.

Sextioåtta procent (21/31) av de patienter som behandlades med infliximab 5 mg/kg uppnådde ett kliniskt svar jämfört med 26 % (8/31) av patienterna behandlade med placebo (p = 0,002). Mediantiden till dess att svar kunde ses var 2 veckor hos gruppen behandlad med infliximab. Mediandurationen för svar var 12 veckor. Dessutom uppnåddes slutning av alla fistlar hos 55 % av de

patienter som behandlades med infliximab jämfört med 13 % av de patienter som fick placebo (p = 0,001).

Underhållsbehandling vid fistulerande aktiv Crohns sjukdom
Effekten av upprepade infusioner med infliximab hos patienter med fistulerande Crohns sjukdom studerades i en 1-årig klinisk studie (ACCENT II). Totalt erhöll 306 patienter 3 doser infliximab 5 mg/kg vid vecka 0, 2 och 6. Vid baseline hade 87 % av patienterna perianala fistlar, 14 % hade abdominala fistlar, 9 % hade rektovaginala fistlar. Medianvärdet för CDAI var 180. Vid vecka 14 utvärderades 282 patienter avseende kliniskt svar och randomiserades till att få antingen placebo eller 5 mg/kg infliximab var 8:e vecka till och med vecka 46.

Patienter som svarade vid vecka 14 (195/282) analyserades för primär endpoint, vilket var tiden från randomiseringen till uteblivet svar (se tabell 7). Nedtrappning av kortikosteroider tilläts efter vecka 6.

Tabell 7
Effekt på svarsfrekvens, data från ACCENT II (patienter med svar vecka 14)

	ACCENT II (patienter med svar vecka 14)		
	Placebo underhålls-behandling (n=99)	Infliximab underhålls-behandling (5 mg/kg) (n=96)	p-värde
Mediantid till behandlingssvikt till och med vecka 54	14 veckor	> 40 veckor	< 0,001
Vecka 54			
Fistelsvar (%) [a]	23,5	46,2	0,001
Fullständigt fistelsvar (%) [b]	19,4	36,3	0,009

a En ≥ 50 % reduktion från baseline i antal dränerade fistlar under en period på ≥4 veckor.
b Frånvaro av dränerade fistlar.

Från vecka 22 var patienter som initialt svarade på behandling och därefter fick behandlingssvikt, lämpliga att gå över till aktiv återinsatt behandling var 8:e vecka med en dos infliximab på 5 mg/kg högre än den dos de ursprungligen var randomiserade till. Bland patienterna i gruppen med infliximab 5 mg/kg som gick över på grund av uteblivet fistelsvar efter vecka 22, svarade 57 % (12/21) på återinsatt behandling med infliximab 10 mg/kg var 8:e vecka.

Det var ingen signifikant skillnad mellan placebo och infliximab, hos andelen patienter med kvarstående slutning av alla fistlar till och med vecka 54, i symtom såsom proktalgi, abscesser och urinvägsinfektioner eller i antal nybildade fistlar under behandling.

Underhållsterapi med infliximab var 8:e vecka minskade signifikant sjukdomsrelaterad sjukhusvistelse och kirurgi jämfört med placebo. En minskad kortikosteroidanvändning och förbättringar i livskvalitet observerades dessutom.

Vuxna med ulcerös kolit

Säkerheten och effekten med infliximab studerades i två (ACT 1 och ACT 2) randomiserade, dubbelblinda, placebokontrollerade studier hos vuxna patienter med måttlig till svår aktiv ulcerös kolit. (Mayo score 6 till 12, endoskopi subscore ≥ 2) med otillräckligt svar på konventionell behandling [perorala kortikosteroider, aminosalicylater och/eller immunmodulerare (6-MP, AZA)]. Samtidig behandling med stabila doser perorala aminosalicylater, kortikosteroider och/eller immunmodulerare var tillåten. I båda studierna randomiserades patienterna till antingen placebo, infliximab 5 mg/kg eller infliximab 10 mg/kg vid vecka 0, 2, 6, 14 och 22 samt i ACT 1 vid vecka 30, 38 och 46. Kortikosteroidnedtrappning var tillåten efter vecka 8.

Tabell 8
Effekt på kliniskt svar, klinisk remission och slemhinneläkning vid vecka 8 och 30. Kombinerade data från ACT 1 och 2

		Infliximab		
	Placebo	5 mg/kg	10 mg/kg	Kombinerat
Randomiserade patienter	244	242	242	484
Procent patienter med kliniskt svar och med kvarstående kliniskt svar				
Kliniskt svar vecka 8[a]	33,2 %	66,9 %	65,3 %	66,1 %
Kliniskt svar vecka 30[a]	27,9 %	49,6 %	55,4 %	52,5 %
Kvarstående svar (kliniskt svar vid både vecka 8 och vecka 30)[a]	19,3 %	45,0 %	49,6 %	47,3 %
Procent patienter med klinisk remission och kvarstående remission				
Klinisk remission vecka 8[a]	10,2 %	36,4 %	29,8 %	33,1 %
Klinisk remission vecka 30[a]	13,1 %	29,8 %	36,4 %	33,1 %
Kvarstående remission (remission vid både vecka 8 och vecka 30)[a]	5,3 %	19,0 %	24,4 %	21,7 %
Procent patienter med slemhinneläkning				
Slemhinneläkning vecka 8[a]	32,4 %	61,2 %	60,3 %	60,7 %
Slemhinneläkning vecka 30[a]	27,5 %	48,3 %	52,9 %	50,6 %

a $p < 0,001$, för varje behandlingsgrupp infliximab vs. placebo.

Effekten av infliximab till vecka 54 utvärderades i ACT 1-studien.
Vid vecka 54 hade 44,9 % av patienterna i den kombinerade behandlingsgruppen infliximab uppnått kliniskt svar jämfört med 19,8 % i den placebobehandlade gruppen ($p< 0,001$). Klinisk remission och slemhinneläkning inträffade i större utsträckning hos patienterna i den kombinerade behandlingsgruppen infliximab jämfört med den placebobehandlade gruppen vid vecka 54 (34,6 % vs. 16,5 %, $p< 0,001$ respektive 46,1 % vs. 18,2 %, $p< 0,001$). Andelen patienter med kvarstående svar och kvarstående remission vid vecka 54 var större i den kombinerade behandlingsgruppen infliximab än i placebobehandlade gruppen (37,9 % vs. 14,0 %, $p< 0,001$ respektive 20,2 % vs. 6,6 %, $p< 0,001$).

En större andel patienter i den kombinerade behandlingsgruppen infliximab kunde sätta ut kortikosteroider med bibehållen klinisk remission jämfört med placebobehandlade gruppen både vid vecka 30 (22,3 % vs. 7,2 %, $p\leq 0,001$, sammanlagda ACT 1- & ACT 2-data) och vecka 54 (21,0 % vs 8,9 %, $p=0,022$, ACT 1-data).

Den sammanslagna analysen från ACT 1- och ACT 2-studierna och deras förlängningar, analyserade från baseline till vecka 54, visade en minskning av sjukhusinläggningar och kirurgiska ingrepp relaterade till ulcerös kolit med behandling med infliximab. Antalet ulcerös kolit-relaterade sjukhusinläggningar var signifikant lägre i de behandlingsgrupper som fick 5 och 10 mg/kg infliximab än i placebogruppen (medelantal sjukhusinläggningar per 100 patientår: 21 och 19 vs 40 i placebogruppen; $p=0,019$ respektive $p=0,007$). Antalet ulcerös kolit-relaterade kirurgiska ingrepp var också lägre i de behandlingsgrupper som fick 5 och 10 mg/kg infliximab än i placebogruppen (medelantal kirurgiska ingrepp per 100 patientår: 22 och 19 vs 34; $p=0,145$ respektive $p=0,022$).

Andelen patienter som genomgick kolektomi vid något tillfälle inom 54 veckor efter den första infusionen av studieläkemedlet samlades in och sammanslogs från ACT 1- och ACT 2-studierna och deras förlängningar. Färre patienter genomgick kolektomi i gruppen 5 mg/kg infliximab (28/242 eller 11,6 % [N.S.]) och i gruppen 10 mg/kg infliximab (18/242 eller 7,4 % [$p=0,011$]) än i placebogruppen (36/244; 14,8 %).

Minskning i förekomst av kolektomi undersöktes också i en annan randomiserad, dubbelblind studie (C0168Y06) hos sjukhusinlagda patienter (n=45) med måttlig till allvarlig aktiv ulcerös kolit som inte svarade på intravenösa kortikosteroider och som därmed hade högre risk för kolektomi. Signifikant färre kolektomier inträffade inom 3 månader efter studieinfusion hos patienter som fick en engångsdos av 5 mg/kg infliximab jämfört med patienter som fick placebo (29,2 % respektive 66,7 %, $p=0,017$).

I ACT 1 och ACT 2 förbättrade infliximab livskvaliteten bekräftat genom en statistiskt signifikant förbättring mätt såväl med sjukdomsspecifikt index, IBDQ, som med det generella livskvalitetsindexet short-form 36 (SF-36).

Vuxna med ankyloserande spondylit

Effekt och säkerhet med infliximab utvärderades i två dubbelblinda placebokontrollerade multicenterstudier hos patienter med aktiv ankyloserande spondylit (Bath Ankylosing Spondylitis Disease Activity Index [BASDAI] värde ≥ 4 och spinalsmärta ≥ 4 på en skala 1-10).

I den första studien (P01522), vilken hade en 3 månaders dubbelblind fas, fick 70 patienter antingen infliximab 5 mg/kg eller placebo vid vecka 0, 2 och 6 (35 patienter i varje grupp). Vid vecka 12 överfördes placebopatienterna till infliximab 5 mg/kg var 6:e vecka fram till vecka 54. Efter studiens första år fortsatte 53 patienter i den öppna förlängningen till vecka 102.

I den andra kliniska studien (ASSERT) randomiserades 279 patienter till antingen placebo (grupp 1, n=78) eller infliximab 5 mg/kg (grupp 2, n=201) vid vecka 0, 2, 6 och var 6:e vecka till vecka 24. Därefter fortsatte samtliga patienter med infliximab var 6:e vecka till vecka 96. Grupp 1 fick infliximab 5 mg/kg. I grupp 2, med start från infusionen vid vecka 36, fick patienter med BASDAI ≥ 3 vid två på varandra följande besök infliximab 7,5 mg/kg var 6:e vecka till vecka 96.

I ASSERT sågs förbättringar av tecken och symtom så tidigt som vid vecka 2. Vid vecka 24 hade 15/78 (19 %) patienter i placebogruppen uppnått ASAS 20 och 123/201 (61 %) i gruppen som fick infliximab 5 mg/kg (p< 0,001). 95 patienter från grupp 2 fortsatte med infliximab 5 mg/kg var 6:e vecka. Vid vecka 102 fick 80 patienter fortfarande behandling med infliximab och bland dessa hade 71 (89 %) patienter uppnått ASAS 20.

I P01522 sågs också förbättringar av tecken och symtom så tidigt som vecka 2. Vid vecka 12 hade 3/35 (9 %) i placebogruppen uppnått BASDAI 50 och 20/35 (57 %) i gruppen som fick 5 mg/kg (p< 0,01). 53 patienter fortsatte med 5 mg/kg var 6:e vecka. Vid vecka 102 fick 49 patienter fortfarande behandling med infliximab och bland dessa hade 30 (61 %) patienter uppnått BASDAI 50.

I båda studierna mättes fysisk funktion och livskvalitet med BASFI och de fysiska delvärdena av SF-36 förbättrades också signifikant.

Vuxna med psoriasisartrit

Effekt och säkerhet utvärderades i två dubbelblinda, placebokontrollerade multicenterstudier hos patienter med aktiv psoriasisartrit.

I den första kliniska studien (IMPACT) studerades effekt och säkerhet av infliximab hos 104 patienter med aktiv polyartikulär psoriasisartrit. Under den 16 veckor långa dubbelblinda fasen fick patienterna antingen infliximab 5 mg/kg eller placebo vid vecka 0, 2, 6 och 14 (52 patienter i varje grupp). Från och med vecka 16 överfördes placebopatienterna till infliximab och alla patienter fick därefter infliximab 5 mg/kg var 8:e vecka fram till vecka 46. Efter studiens första år ingick 78 patienter i en öppen förlängningsstudie till vecka 98.

I den andra kliniska studien (IMPACT 2) studerades effekt och säkerhet av infliximab hos 200 patienter med aktiv psoriasisartrit (≥ 5 svullna leder och ≥ 5 ömma leder). 46 % av patienterna fortsatte med fasta doser av metotrexat (≤ 25 mg/vecka). Under den 24 veckor långa dubbelblinda fasen fick patienterna antingen 5 mg/kg av infliximab eller placebo vid vecka 0, 2, 6, 14 och 22 (100 patienter i varje grupp). Vid vecka 16 överfördes 47 placebopatienter med < 10 % förbättring från baseline vad gäller antal svullna och ömma leder till induktion med infliximab (tidig utgång). Vid vecka 24 överfördes alla placebobehandlade patienter till induktion med infliximab. Dosering fortsatte för samtliga patienter till och med vecka 46.

Viktiga resultat för effekt från IMPACT och IMPACT 2 visas i tabell 9 nedan:

Tabell 9
Effekt på ACR och PASI från IMPACT och IMPACT 2

	IMPACT			IMPACT 2*		
	Placebo (vecka 16)	Infliximab (vecka 16)	Infliximab (vecka 98)	Placebo (vecka 24)	Infliximab (vecka 24)	Infliximab (vecka 54)
Randomiserade patienter	52	52	N/A[a]	100	100	100
ACR svar (% patienter)						
N	52	52	78	100	100	100
ACR 20-svar*	5 (10 %)	34 (65 %)	48 (62 %)	16 (16 %)	54 (54 %)	53 (53 %)
ACR 50-svar*	0 (0 %)	24 (46 %)	35 (45 %)	4 (4 %)	41 (41 %)	33 (33 %)
ACR 70-svar*	0 (0 %)	15 (29 %)	27 (35 %)	2 (2 %)	27 (27 %)	20 (20 %)
PASI-svar (% patienter)[b]						
N				87	83	82
PASI 75-svar**				1 (1 %)	50 (60 %)	40 (48,8 %)

* ITT-analys där individer med avsaknad av data inkluderades som icke responders.

a Data från vecka 98 för IMPACT inkluderar kombinerade placebo-crossover- och infliximabpatienter som gick in i den öppna förlängningsstudien.

b Baserad på patienter med PASI ≥ 2,5 vid baseline för IMPACT och patienter med ≥ 3 % BSA psoriasishud involverad vid baseline för IMPACT 2.

** PASI 75 svar för IMPACT som inte inkluderats beroende på alltför låg N. p< 0,001 för infliximab vs. placebo vid vecka 24 för IMPACT 2.

I IMPACT och IMPACT 2 observerades kliniskt svar så tidigt som vecka 2 och bibehölls till och med vecka 98 respektive vecka 54. Effekt visades med och utan samtidigt bruk av metotrexat. Minskning av parametrar för perifer aktivitet karaktäristiska för psoriasisartrit (såsom antal svullna leder, antal smärtsamma/ömma leder, daktylit och närvaro av entesopati) sågs hos de infliximabbehandlade patienterna.

Röntgenologiska förändringar kontrollerades i IMPACT 2. Röntgenbilder av händer och fötter samlades in från baseline, vecka 24 och 54. Infliximabbehandling reducerade progressiontakten av perifer ledskada jämfört med placebobehandling för primär endpoint vecka 24 mätt som förändring från baseline som totalt modifierat vdH-S-värde (medelvärde ±SD var 0,82 ±2,62 i placebogruppen jämfört med -0,70 ±2,53 i infliximabgruppen; p< 0,001). I infliximabgruppen bibehölls medelvärdet för förändringen av totalt modifierat vdH-S under 0 för tidpunkten vecka 54.

Infliximabbehandlade patienter visade signifikant förbättring i fysisk funktion utvärderad enligt HAQ. Signifikant förbättring i hälsorelaterad livskvalitet visades också mätt som fysisk och mental component summary scores i short-form 36 (SF-36) i IMPACT 2.

Vuxna med psoriasis

Effekten av infliximab utvärderades i två multicenter-, randomiserade och dubbelblinda studier: SPIRIT och EXPRESS. Patienterna i båda studierna hade plackpsoriasis (Body Surface Area [BSA] ≥ 10% och Psoriasis Area and Severity Index [PASI] värde ≥ 12). Primära effektmått i båda studierna var det procentuella antalet patienter som uppnådde ≥ 75 % förbättring av PASI från utgångsvärdet vid vecka 10.

SPIRIT utvärderade effekten av induktionsbehandling med infliximab hos 249 patienter med plackpsoriasis som tidigare fått PUVA eller systemisk behandling. Patienterna fick infusioner med antingen infliximab 3 eller 5 mg/kg eller placebo vid vecka 0, 2 och 6. Patienter med ett PGA-värde ≥ 3 erbjöds att få ytterligare en infusion av samma behandling vid vecka 26.

Andelen patienter i SPIRIT som uppnådde PASI 75 vid vecka 10 var 71,1 % i gruppen som fick infliximab 3 mg/kg, 87,9 % i gruppen som fick infliximab 5 mg/kg och 5,9 % i placebogruppen ($p < 0,001$). Vid vecka 26, tjugo veckor efter den sista induktionsdosen, hade 30 % av patienterna i 5 mg/kg-gruppen och 13,8 % av patienterna i 3 mg/kg-gruppen uppnått PASI 75. Mellan vecka 6 och 26 återkom gradvis symtom på psoriasis med en mediantid för sjukdomsrecidiv på > 20 veckor. Inga fall av rebound observerades.

EXPRESS utvärderade effekten av induktions- och underhållsbehandling med infliximab hos 378 patienter med plackpsoriasis. Patienterna fick infusioner med infliximab 5 mg/kg eller placebo vid vecka 0, 2 och 6 följt av underhållsbehandling var 8:e vecka fram till vecka 22 i placebogruppen och fram till vecka 46 i infliximabgruppen. Vid vecka 24 gick placebogruppen över till induktionsbehandling med infliximab (5 mg/kg) följt av underhållsbehandling med infliximab (5 mg/kg). Nagelpsoriasis utvärderades med hjälp av Nail Psoriasis Severity Index (NAPSI).71,4 % av patienterna hade fått PUVA, metotrexat, ciklosporin eller acitretin, även om de inte nödvändigtvis var behandlingsresistenta. De viktigaste resultaten visas i tabell 10. Hos infliximabbehandlade patienter uppnåddes signifikant PASI 50-svar vid det första besöket (vecka 2) och PASI 75-svar vid det andra besöket (vecka 6). Effekten var jämförbar hos de patienter som tidigare fått systemiska behandlingar jämfört med den totala studiepopulationen.

Tabell 10
Sammanfattning av PASI-svar, PGA-svar och procent patienter med alla naglar utläkta vid vecka 10, 24 och 50. EXPRESS.

	Placebo → Infliximab 5 mg/kg (vid vecka 24)	Infliximab 5 mg/kg
Vecka 10		
N	77	301
≥ 90 % förbättring	1 (1,3 %)	172 (57,1 %)[a]
≥ 75 % förbättring	2 (2,6 %)	242 (80,4 %)[a]
≥ 50 % förbättring	6 (7,8 %)	274 (91,0 %)
PGA utläkt (0) eller minimal (1)	3 (3,9 %)	242 (82,9 %)[ab]
PGA utläkt (0), minimal (1), eller mild (2)	14 (18,2 %)	275 (94,2 %)[ab]
Vecka 24		
N	77	276
≥ 90 % förbättring	1 (1,3 %)	161 (58,3 %)[a]
≥ 75 % förbättring	3 (3,9 %)	227 (82,2 %)[a]
≥ 50 % förbättring	5 (6,5 %)	248 (89,9 %)
PGA utläkt (0) eller minimal (1)	2 (2,6 %)	203 (73,6 %)[a]
PGA utläkt (0), minimal (1), eller mild (2)	15 (19,5 %)	246 (89,1 %)[a]
Vecka 50		
N	68	281
≥ 90 % förbättring	34 (50,0 %)	127 (45,2 %)
≥ 75 % förbättring	52 (76,5 %)	170 (60,5 %)
≥ 50 % förbättring	61 (89,7 %)	193 (68,7 %)
PGA utläkt (0) eller minimal (1)	46 (67,6 %)	149 (53,0 %)
PGA utläkt (0), minimal (1), eller mild (2)	59 (86,8 %)	189 (67,3 %)

	Placebo → Infliximab 5 mg/kg (vid vecka 24)	Infliximab 5 mg/kg
Alla naglar utläkta [c]		
Vecka 10	1/65 (1,5 %)	16/235 (6,8 %)
Vecka 24	3/65 (4,6 %)	58/223 (26,0 %) [a]
Vecka 50	27/64 (42,2 %)	92/226 (40,7 %)

a p< 0,001, för varje infliximab behandlingsgrupp jämfört med kontroll.
b n=292.
c Analysen gjordes på personer med nagelpsoriasis vid baseline (81,8 % av personerna). Genomsnittliga NAPSI-värden vid baseline var 4,6 och 4,3 i infliximab- och placebogruppen.

Signifikanta förbättringar jämfört med baseline visades i kvalitetsindex för daglig livskvalitet, DLQI, (p< 0,001) och de fysiska och mentala mätvärdena i SF 36 (p< 0,001 vid varje deljämförelse).

Pediatrisk population

Pediatrisk Crohns sjukdom (6 till 17 år)

I REACH-studien fick 112 patienter, (6 till 17 år, median 13,0 år) med måttlig till svår aktiv Crohns sjukdom (median pediatriskt CDAI på 40; pediatriskt aktivitetsindex för Crohns sjukdom) och ett otillräckligt svar på konventionell behandling, infliximab 5 mg/kg vecka 0, 2 och 6. Alla patienter måste stå på stabila doser av 6-MP, AZA eller MTX (35 % fick också kortikosteroider vid baseline). Patienter, som av prövaren bedömdes ha svarat kliniskt vid vecka 10, randomiserades och erhöll infliximab 5 mg/kg antingen var 8:e vecka eller var 12:e vecka, som underhållsbehandling. Om behandlingssvaret förlorades under underhållsbehandlingen, tilläts övergång till en högre dos (10 mg/kg) och/eller kortare doseringsintervall (8 veckor). Under underhållsbehandlingen övergick trettiotvå (32) utvärderingsbara pediatriska patienter (9 patienter i var 8:e vecka-gruppen och 23 patienter i var 12:e vecka-gruppen). Tjugofyra av dessa patienter (75 %) återfick kliniskt svar efter övergången.
Andelen patienter med kliniskt svar vid vecka 10 var 88,4 % (99/112). Andelen patienter som uppnådde klinisk remission vid vecka 10 var 58,9 % (66/112).
Andelen patienter i klinisk remission vid vecka 30 var högre i gruppen som fick underhållsbehandling var 8:e vecka (59,6 %, 31/52) än i gruppen med underhållsbehandling var 12:e vecka (35,3, 18/51; p=0,013). Vid vecka 54 var siffrorna 55,8 % (29/52) och 23,5 % (12/51) i gruppen som fick underhållsbehandling var 8:e vecka respektive var 12:e vecka (p< 0,001).

Data för fistlar härleddes från PCDAI-scorer. Av de 22 patienter, som hade fistlar vid baseline, hade 63,6 % (14/22), 59,1 % (13/22) och 68,2 % (15/22) komplett fistelsvar vid vecka 10, 30 respektive 54 i de kombinerade underhållsbehandlingsgrupperna var 8:e vecka och var 12:e vecka.

Dessutom observerades statistiskt och kliniskt signifikanta förbättringar avseende livskvalitet och längdtillväxt så väl som en signifikant minskning av kortikosteroidanvändning jämfört med baseline.

Pediatrisk ulcerös kolit (6 till 17 år)

Säkerheten och effekten för infliximab studerades i en multicenter-, randomiserad, öppen klinisk studie med parallella grupper (C0168T72) hos 60 pediatriska patienter i åldern 6 till 17 år (medianålder 14,5 år) med måttlig till svår aktiv ulcerös kolit (Mayo score 6 till 12; endoskopi-subscore ≥ 2) med otillräckligt svar på konventionell behandling. Vid baseline fick 53 % av patienterna immunmodulerande behandling (6-MP, AZA och/eller MTX) och 62 % av patienterna fick kortikosteroider. Utsättning av immunmodulerare och nedtrappning av kortikosteroider tilläts efter vecka 0.

Alla patienter fick en inledande behandling med 5 mg/kg infliximab vid vecka 0, 2 och 6. Patienter som inte svarade på infliximab vid vecka 8 (n=15) fick inget ytterligare läkemedel och återkom för

säkerhetsuppföljning. Vid vecka 8, randomiserades 45 patienter och fick infliximab 5 mg/kg antingen var 8:e vecka eller var 12:e vecka, som underhållsbehandling.

Andelen patienter med kliniskt svar vid vecka 8 var 73,3 % (44/60). Det kliniska svaret vid vecka 8 var jämförbart oavsett om immunmodulerare gavs vid baseline. Klinisk remission vid vecka 8 var 33,3 % (17/51) mätt med Paediatric Ulcerative Colitis Activity Index (PUCAI) score.

Vid vecka 54, var andelen patienter med klinisk remission mätt med PUCAI-score 38 % (8/21) i gruppen som fick underhållsbehandling var 8:e vecka respektive 18 % (4/22) var 12:e vecka. För patienter som fick kortikosteroider vid baseline, var andelen patienter med klinisk remission och som inte fick kortikosteroider vid vecka 54 38,5 % (5/13) i gruppen som fick underhållsbehandling var 8:e vecka respektive 0 % (0/13) var 12:e vecka.

I denna studie, ingick fler patienter i åldersgruppen 12 till 17 år än i åldersgruppen 6 till 11 år (45/60 respektive 15/60). Även om antalet patienter i varje undergrupp är alltför litet för att dra några definitiva slutsatser om ålderns inverkan, var det en större andel patienter i den yngre åldersgruppen som antingen gick upp i dos eller avbröt behandlingen på grund av otillräcklig effekt.

Andra pediatriska populationer

Europeiska läkemedelsmyndigheten har beviljat undantag från kravet att skicka in studieresultat för referensläkemedlet som innehåller infliximab, för alla grupper av den pediatriska populationen för reumatoid artrit, juvenil idiopatisk artrit, psoriasisartrit, ankyloserande spondylit, psoriasis och Crohns sjukdom (information om pediatrisk användning finns i avsnitt 4.2).

5.2 Farmakokinetiska egenskaper

Intravenösa engångsinfusioner på 1, 3, 5, 10 eller 20 mg/kg infliximab resulterade i dosproportionella ökningar av den maximala serumkoncentrationen (C_{max}) och ytan under koncentration-tid-kurvan (AUC). Distributionsvolymen vid steady state (median V_d på 3,0 till 4,1 liter) var oberoende av den givna dosen, vilket tyder på att infliximab huvudsakligen distribueras inom blodomloppet. Ingen tidsberoende farmakokinetik observerades. Elimineringsvägarna för infliximab har inte karakteriserats. Oförändrat infliximab påvisades inte i urin. Inga större ålders- eller viktrelaterade skillnader i clearance eller distributionsvolym sågs hos patienter med reumatoid artrit. Farmakokinetiken för infliximab hos äldre patienter har inte studerats. Inga studier har gjorts på patienter med lever- eller njursjukdomar.

Vid engångsdoser på 3, 5 eller 10 mg/kg, var medianvärdena för C_{max} på 77, 118 respektive 277 mikrogram/ml. Medianvärdet för terminal halveringstid låg vid dessa doser inom intervallet 8 till 9,5 dagar. Hos de flesta patienterna kunde infliximab påvisas i serum under minst 8 veckor efter den rekommenderade singeldosen 5 mg/kg för Crohns sjukdom och underhållsdosen 3 mg/kg var 8:e vecka för reumatoid artrit.

Återinsatt behandling med infliximab (5 mg/kg vid 0, 2 och 6 veckor för fistulerande Crohns sjukdom, 3 eller 10 mg/kg var 4:e eller var 8:e vecka för reumatoid artrit) resulterade i en lätt ackumulering av infliximab i serum efter den andra dosen. Ingen ytterligare kliniskt relevant ackumulering sågs. Hos de flesta patienter med fistulerande Crohns sjukdom, påvisades infliximab i serum under 12 veckor (variationsvidd 4-28 veckor) efter administrering.

Pediatrisk population

Populationsfarmakokinetisk analys baserad på data från patienter med ulcerös kolit (N=60), Crohns sjukdom (N=112), juvenil reumatoid artrit (N=117) och Kawasakis sjukdom (N=16) med ett generellt åldersintervall mellan 2 månader och 17 år visade att exponering av infliximab var beroende av kroppssvikt på ett icke-linjärt sätt. Efter administrering av 5 mg/kg infliximab var 8:e vecka var den förutsagda median steady-state exponeringen för infliximab (ytan under koncentration-tid-kurvan vid steady-state, AUC_{ss}) hos pediatriska patienter 6 till 17 år ungefär 20 % lägre än den förutsagda median

steady-state exponeringen för läkemedlet hos vuxna. Median-AUC_{ss} hos pediatriska patienter 2 år till yngre än 6 år förutsågs vara ungefär 40 % lägre än hos vuxna, trots att antalet patienter till stöd för denna uppskattning är begränsat.

5.3 Prekliniska säkerhetsuppgifter

Infliximab korsreagerar inte med TNF_{α} från andra arter än människa och schimpans. Konventionella prekliniska säkerhetsuppgifter är därför begränsade för infliximab. I toxikologiska reproduktionsstudier utförda på mus genom användning av en analog antikropp som selektivt hämmar den funktionella aktiviteten av mus-TNF_{α} fanns det inga tecken på maternell toxicitet, embryotoxicitet eller teratogenicitet. I en studie på fertilitet och allmän reproduktionsförmåga minskade antalet dräktiga möss efter administrering av samma analoga antikropp. Det är inte känt om detta fynd berodde på effekter på hanarna och/eller honorna. I en 6-månaders toxicitetstudie på mus i vilken samma analoga antikropp mot mus-TNF_{α} användes, observerades kristallutfällning på linskapseln hos en del av de behandlade hanmössen. Inga specifika oftalmologiska undersökningar har utförts på patienter för att undersöka betydelsen av detta fynd hos människa.

Inga långtidsstudier har gjorts för att utvärdera infliximabs carcinogena potential. Studier på mus med brist på TNF_{α} visade ingen ökning av tumörer när de utsattes för kända tumör initiatorer och/eller promotorer.

6. FARMACEUTISKA UPPGIFTER

6.1 Förteckning över hjälpämnen

Sackaros
Polysorbat 80
Natriumdivätefosfatmonohydrat
Dinatriumfosfatdihydrat.

6.2 Inkompatibiliteter

Då blandbarhetsstudier saknas får detta läkemedel inte blandas med andra läkemedel.

6.3 Hållbarhet

Före beredning

5 år vid 2°C–8°C.

Inflectra kan förvaras vid temperaturer upp till högst 25°C under en enstaka period i högst 6 månader, men utan att det ursprungliga utgångsdatumet passeras. Det nya utgångsdatumet måste skrivas på kartongen. Efter uttag från kylskåp får Inflectra inte förvaras i kylskåp igen.

Efter beredning och spädning

Den utspädda lösningen har visat sig förbli kemiskt och fysikaliskt stabil i upp till 60 dagar vid 2 °C-8 °C och i ytterligare 24 timmar vid 25°C efter uttag från kylskåp. Ur mikrobiologisk synvinkel ska infusionsvätskan administreras omedelbart, förvaringstid och förhållanden före användning är användarens ansvar och ska normalt inte vara längre än 24 timmar vid 2 °C-8 °C, såvida inte beredning/spädning skett under kontrollerade och validerade aseptiska förhållanden.

6.4 Särskilda förvaringsanvisningar

Förvaras i kylskåp (2°C–8°C).

För förvaringsanvisningar vid högst 25°C före beredning av läkemedlet, se avsnitt 6.3.

Förvaringsanvisningar för läkemedlet efter beredning finns i avsnitt 6.3.

6.5 Förpackningstyp och innehåll

Injektionsflaskor av glas (typ 1) med (butyl) gummipropp och en aluminiumförsegling med ett snäpplock.

Förpackningsstorlekar med 1, 2, 3, 4, 5 injektionsflaskor.

Eventuellt kommer inte alla förpackningsstorlekar att marknadsföras.

6.6 Särskilda anvisningar för destruktion och övrig hantering

1. Dosen och antalet Inflectra injektionsflaskor måste beräknas. Varje injektionsflaska Inflectra innehåller 100 mg infliximab. Den totala volym beredd Inflectra-lösning som krävs måste beräknas.

2. Varje Inflectra injektionsflaska ska beredas under aseptiska förhållanden med 10 ml vatten till injektionsvätskor med hjälp av en spruta försedd med en 21-gauge (0,8 mm) eller tunnare nål. Locket på flaskan måste avlägsnas och flasktoppen torkas av med en 70 % alkoholservett. Injektionsnålen ska föras in i flaskan genom gummiproppens mitt och strålen med vatten till injektionsvätskor riktas mot sidan av flaskan. Lösningen måste snurras runt i flaskan genom försiktig rotation tills pulvret löst sig. Kraftig och långvarig rotation måste undvikas. INJEKTIONSFLASKAN FÅR INTE SKAKAS. Lösningen kan skumma vid beredning. Den beredda lösningen ska stå i 5 minuter. Lösningen ska vara färglös till ljusgul och opalskimrande. I lösningen uppstår ibland några små genomskinliga partiklar på grund av att infliximab är ett protein. Lösningen får inte användas om synliga, grumliga partiklar, missfärgning eller främmande partiklar observeras.

3. Den volym som krävs av den beredda dosen Inflectra-lösning ska spädas till 250 ml med natriumklorid infusionsvätska 9 mg/ml (0,9 %). Späd inte den beredda Inflectra-lösningen med något annat spädningsmedel. Utspädningen kan uppnås genom att dra upp en volym natriumklorid infusionsvätska 9 mg/ml (0,9 %) som motsvarar volymen av den beredda Inflectra-lösningen ur en 250-ml glasflaska eller infusionspåse. Den volym som krävs av beredd Inflectra-lösning ska långsamt tillsättas till 250-ml infusionsflaskan eller infusionspåsen och blandas försiktigt. För volymer större än 250 ml, använd antingen en större infusionspåse (t ex 500 ml, 1 000 ml) eller använd flera 250 ml infusionspåsar för att säkerställa att koncentrationen av infusionslösningen inte överstiger 4 mg/ml. Vid förvaring i kylskåp efter beredning och spädning ska infusionsvätskan få anta rumstemperatur till 25°C under 3 timmar innan steg 4 (infusion). Förvaring utöver 24 timmar vid 2°C–8°C gäller enbart för Inflectra som bereds i infusionspåse.

4. Infusionsvätskan måste administreras under en period av minst den infusionstid som rekommenderas (se avsnitt 4.2). Endast ett infusionsset med ett inbyggt, sterilt, icke-pyrogent filter med låg proteinbindningsgrad (porstorlek 1,2 mikrometer eller mindre) ska användas. Eftersom konserveringsmedel saknas, rekommenderas det att administrering av infusionsvätskan påbörjas så snart som möjligt och inom 3 timmar efter beredning och spädning. Om den inte används omedelbart, är förvaringstid och förhållanden före användning användarens ansvar och ska normalt inte vara längre än 24 timmar vid 2°C–8°C, såvida inte beredning/spädning skett under kontrollerade och validerade aseptiska förhållanden (se avsnitt 6.3 ovan). Eventuell överbliven infusionsvätska ska inte sparas för återanvändning.

5. Inflectra ska inspekteras visuellt med avseende på partikelbildning eller missfärgning före administrering. Om synliga, grumliga partiklar, missfärgning eller främmande partiklar observeras ska den inte användas.

6. Ej använt läkemedel och avfall ska kasseras enligt gällande anvisningar.

7. INNEHAVARE AV GODKÄNNANDE FÖR FÖRSÄLJNING

Pfizer Europe MA EEIG
Boulevard de la Plaine 17
1050 Bruxelles
Belgien

8. NUMMER PÅ GODKÄNNANDE FÖR FÖRSÄLJNING

EU/1/13/854/001
EU/1/13/854/002
EU/1/13/854/003
EU/1/13/854/004
EU/1/13/854/005

9. DATUM FÖR FÖRSTA GODKÄNNANDE/FÖRNYAT GODKÄNNANDE

Datum för det första godkännandet: 10 september 2013
Datum för den senaste förnyelsen: 21 juni 2018

10. DATUM FÖR ÖVERSYN AV PRODUKTRESUMÉN

Ytterligare information om detta läkemedel finns på Europeiska läkemedelsmyndighetens webbplats http://www.ema.europa.eu.

BILAGA II

A. TILLVERKARE AV DEN AKTIVA SUBSTANSEN AV BIOLOGISKT URSPRUNG OCH TILLVERKARE SOM ANSVARAR FÖR FRISLÄPPANDE AV TILLVERKNINGSSATS

B. VILLKOR ELLER BEGRÄNSNING FÖR TILLHANDAHÅLLANDE OCH ANVÄNDNING

C. ÖVRIGA VILLKOR OCH KRAV FÖR GODKÄNNANDET FÖR FÖRSÄLJNING

D. VILLKOR ELLER BEGRÄNSNINGAR AVSEENDE EN SÄKER OCH EFFEKTIV ANVÄNDNING AV LÄKEMEDLET

A. TILLVERKARE AV DEN AKTIVA SUBSTANSEN AV BIOLOGISKT URSPRUNG OCH TILLVERKARE SOM ANSVARAR FÖR FRISLÄPPANDE AV TILLVERKNINGSSATS

Namn och adress till tillverkare av aktiv substans av biologiskt ursprung

CELLTRION Inc.
23 Academy-ro,
Yeonsu-gu, Incheon, 22014
Republiken Korea

CELLTRION Inc. (Plant II, CLT2)
20 Academy –ro 51 beon-gil,
Yeonsu-gu, Incheon, 22014
Republiken Korea

Lonza Biologics Tuas Pte Ltd
35 Tuas South Avenue 6,
Singapore 637377,
Singapore

Namn och adress till tillverkare som ansvarar för frisläppande av tillverkningssats

Hospira Zagreb d.o.o.
Prudnička cesta 60
10291 Prigorje Brdovečko
Kroatien

B. VILLKOR ELLER BEGRÄNSNING FÖR TILLHANDAHÅLLANDE OCH ANVÄNDNING

Läkemedel som med begränsningar lämnas ut mot recept (se bilaga I: Produktresumén, avsnitt 4.2).

C. ÖVRIGA VILLKOR OCH KRAV FÖR GODKÄNNANDET FÖR FÖRSÄLJNING

- **Periodiska säkerhetsrapporter**

Kraven för att lämna in periodiska säkerhetsrapporter för detta läkemedel anges i den förteckning över referensdatum för unionen (EURD-listan) som föreskrivs i artikel 107c.7 i direktiv 2001/83/EG och eventuella uppdateringar och som offentliggjorts på webbportalen för europeiska läkemedel.

D. VILLKOR ELLER BEGRÄNSNINGAR AVSEENDE EN SÄKER OCH EFFEKTIV ANVÄNDNING AV LÄKEMEDLET

- **Riskhanteringsplan**

Innehavaren av godkännandet för försäljning ska genomföra de erforderliga farmakovigilansaktiviteter och -åtgärder som finns beskrivna i den överenskomna riskhanteringsplanen (Risk Management Plan, RMP) som finns i modul 1.8.2 i godkännandet för försäljning samt eventuella efterföljande överenskomna uppdateringar av riskhanteringsplanen.

En uppdaterad riskhanteringsplan ska lämnas in
- på begäran av Europeiska läkemedelsmyndigheten,
- när riskhanteringssystemet ändras, särskilt efter att ny information framkommit som kan leda till

betydande ändringar i läkemedlets nytta-riskprofil eller efter att en viktig milstolpe (för farmakovigilans eller riskminimering) har nåtts.

- **Ytterligare riskminimeringsåtgärder**

Utbildningsprogrammet består av ett patientkort som patienten har hand om. Kortet syftar till att både fungera som en påminnelse om att registrera datum och resultat för specifika tester och för att underlätta att särskild information om den pågående behandlingen med produkten, delas mellan patient och sjukvårdsvårdpersonal som behandlar patienten.

Patientkortet ska innehålla följande viktiga budskap:

- En påminnelse till patienten att visa patientkortet för all behandlande sjukvårdspersonal, inklusive vid akuta situationer, och för att informera sjukvårdspersonal om att patienten använder Inflectra.
- Information om att varumärke och batchnummer ska noteras.
- Påminnelse att notera typ, datum och resultat av TBC-screening.
- Att behandling med Inflectra kan öka risken för allvarliga infektioner/sepsis, opportunistiska infektioner, tuberkulos, reaktivering av hepatit B-virus och genombrottsinfektion med BCG hos spädbarn som exponerats för infliximab *in utero* eller via amning, samt när man behöver kontakta sjukvårdspersonal.
- Kontaktinformation till förskrivaren.

BILAGA III

MÄRKNING OCH BIPACKSEDEL

A. MÄRKNING

UPPGIFTER SOM SKA FINNAS PÅ YTTRE FÖRPACKNINGEN

YTTERKARTONG

1. LÄKEMEDLETS NAMN

Inflectra 100 mg pulver till koncentrat till infusionsvätska, lösning
infliximab

2. DEKLARATION AV AKTIV(A) SUBSTANS(ER)

En injektionsflaska innehåller 100 mg infliximab.
Efter beredning innehåller enml 10 mg infliximab.

3. FÖRTECKNING ÖVER HJÄLPÄMNEN

Hjälpämnen: sackaros, polysorbat 80, natriumdivätefosfatmonohydrat, dinatriumfosfatdihydrat

4. LÄKEMEDELSFORM OCH FÖRPACKNINGSSTORLEK

Pulver till koncentrat till infusionsvätska, lösning.

1 injektionsflaska
2 injektionsflaskor
3 injektionsflaskor
4 injektionsflaskor
5 injektionsflaskor

5. ADMINISTRERINGSSÄTT OCH ADMINISTRERINGSVÄG

Läs bipacksedeln före användning.

Intravenös användning.

Bered och späd före användning.

6. SÄRSKILD VARNING OM ATT LÄKEMEDLET MÅSTE FÖRVARAS UTOM SYN- OCH RÄCKHÅLL FÖR BARN

Förvaras utom syn- och räckhåll för barn.

7. ÖVRIGA SÄRSKILDA VARNINGAR OM SÅ ÄR NÖDVÄNDIGT

8. UTGÅNGSDATUM

EXP
EXP, vid förvaring utanför kylskåp_____

9. SÄRSKILDA FÖRVARINGSANVISNINGAR

Förvaras i kylskåp.
Kan förvaras i rumstemperatur (vid högst 25°C) under en enstaka period i högst 6 månader, men utan att det ursprungliga utgångsdatumet passeras.

10. SÄRSKILDA FÖRSIKTIGHETSÅTGÄRDER FÖR DESTRUKTION AV EJ ANVÄNT LÄKEMEDEL OCH AVFALL I FÖREKOMMANDE FALL

11. INNEHAVARE AV GODKÄNNANDE FÖR FÖRSÄLJNING (NAMN OCH ADRESS)

Pfizer Europe MA EEIG
Boulevard de la Plaine 17
1050 Bruxelles
Belgien

12. NUMMER PÅ GODKÄNNANDE FÖR FÖRSÄLJNING

EU/1/13/854/001 1 injektionsflaska
EU/1/13/854/002 2 injektionsflaskor
EU/1/13/854/003 3 injektionsflaskor
EU/1/13/854/004 4 injektionsflaskor
EU/1/13/854/005 5 injektionsflaskor

13. TILLVERKNINGSSATSNUMMER

Lot

14. ALLMÄN KLASSIFICERING FÖR FÖRSKRIVNING

15. BRUKSANVISNING

16. INFORMATION I PUNKTSKRIFT

Braille krävs ej.

17. UNIK IDENTITETSBETECKNING – TVÅDIMENSIONELL STRECKKOD

Tvådimensionell streckkod som innehåller den unika identitetsbeteckningen.

18. UNIK IDENTITETSBETECKNING – I ETT FORMAT LÄSBART FÖR MÄNSKLIGT ÖGA

PC
SN
NN

UPPGIFTER SOM SKA FINNAS PÅ SMÅ INRE LÄKEMEDELSFÖRPACKNINGAR

ETIKETT TILL INJEKTIONSFLASKA

1. LÄKEMEDLETS NAMN OCH ADMINISTRERINGSVÄG

Inflectra 100 mg pulver till koncentrat till infusionsvätska, lösning
infliximab
i.v.

2. ADMINISTRERINGSSÄTT

För intravenöst bruk efter beredning och spädning.

3. UTGÅNGSDATUM

EXP

4. TILLVERKNINGSSATSNUMMER

Lot

5. MÄNGD UTTRYCKT I VIKT, VOLYM ELLER PER ENHET

100 mg

6. ÖVRIGT

Inflectra
100 mg, pulver till koncentrat till infusionsvätska, lösning
infliximab

Patientkort

Visa detta kort vid varje tillfälle som du besöker läkare.

Detta patientkort innehåller viktig säkerhetsinformation som du behöver känna till innan och under behandlingen med Inflectra.

Namn patient:
Namn läkare:
Telefonnummer, läkare:

När du börjar på ett nytt kort ska du spara det här kortet som referens i 4 månader efter din sista dos av Inflectra.

Läs noga Inflectra bipacksedel i förpackningen innan du börjar använda detta läkemedel.

Datum för påbörjad behandling med Inflectra:

Senaste behandlingar:

Det är viktigt att du och din läkare skriver ned produktnamnet och tillverkningssatsnumret på ditt läkemedel.

Produktnamn:
Tillverkningssatsnummer:

Be din läkare att notera typ och datum för senaste tuberkulosundersökning:

Undersökning	Undersökning
Datum	Datum
Resultat:	Resultat:

Se till att du alltid tar med en lista över alla andra läkemedel som du använder vid varje besök till hälso- och sjukvårdspersonal.

Lista över allergier:

Lista över andra läkemedel:

Infektioner

Före behandling med Inflectra

- Tala om för din läkare om du har en infektion, även en lindrig sådan.
- Det är mycket viktigt att du talar om för din läkare om du någonsin har haft tuberkulos (TBC) eller om du har varit i nära kontakt med någon som har haft tuberkulos. Din läkare kommer att undersöka om du har tuberkulos. Be din läkare att notera typ och datum för senaste tuberkulosundersökning på kortet.
- Tala om för din läkare om du har hepatit B eller om du vet eller misstänker att du är bärare av hepatit B-virus.

Under behandling med Inflectra

- Tala omedelbart om för din läkare om du har tecken på en infektion. Sådana tecken omfattar feber, trötthetskänsla, (ihållande) hosta, andfåddhet, viktminskning, nattliga svettningar, diarré, sår, tandbesvär, sveda vid urinering eller influensaliknande symtom.

Graviditet, amning och vaccinationer

- Om du har fått Inflectra under din graviditet eller om du ammar, är det viktigt att du informerar ditt barns läkare om detta innan ditt barn får något vaccin. Ditt barn ska inte få ”levande vacciner”, såsom BCG (används för att förhindra tuberkulos) inom 12 månader efter födseln eller medan du ammar, om inte ditt barns läkare rekommenderar något annat.

Ha alltid med dig detta kort i 4 månader efter din sista Inflectra-dos, eller i händelse av graviditet, i 12 månader efter ditt barns födelse. Biverkningar kan uppträda långt efter sista dosen.

B. BIPACKSEDEL

Bipacksedel: Information till användaren

Inflectra 100 mg pulver till koncentrat till infusionsvätska, lösning
infliximab

Läs noga igenom denna bipacksedel innan du börjar använda detta läkemedel. Den innehåller information som är viktig för dig.
- Spara denna information, du kan behöva läsa den igen.
- Din läkare kommer att ge dig ett patientkort, som innehåller viktig säkerhetsinformation som du måste känna till före och under behandlingen med Inflectra.
- När du börjar på ett nytt kort ska du spara det här kortet som referens i 4 månader efter din sista dos av Inflectra.
- Om du har ytterligare frågor vänd dig till läkare.
- Detta läkemedel har ordinerats enbart åt dig. Ge det inte till andra. Det kan skada dem, även om de uppvisar sjukdomstecken som liknar dina.
- Om du får biverkningar, tala med läkare. Detta gäller även eventuella biverkningar som inte nämns i denna information. Se avsnitt 4.

I denna bipacksedel finns information om följande:
1. Vad Inflectra är och vad det används för
2. Vad du behöver veta innan du använder Inflectra
3. Hur Inflectra ges
4. Eventuella biverkningar
5. Hur Inflectra ska förvaras
6. Förpackningens innehåll och övriga upplysningar

1. Vad Inflectra är och vad det används för

Inflectra innehåller den aktiva substansen infliximab, som kommer från människa och mus. Infliximab är en monoklonal antikropp – en typ av protein som binder sig till ett specifikt mål i kroppen som kallas TNF alfa (tumörnekrosfaktor alfa).

Inflectra tillhör en grupp läkemedel som kallas ”TNF-hämmare”. Det används hos vuxna vid följande inflammatoriska sjukdomar:
- reumatoid artrit
- psoriasisartrit
- ankyloserande spondylit (Bechterews sjukdom)
- psoriasis.

Inflectra används också hos vuxna och barn, 6 år och äldre vid:
- Crohns sjukdom
- ulcerös kolit.

Inflectra fungerar genom att specifikt binda sig till TNF alfa (tumörnekrosfaktor alfa) och blockera dess funktion. TNF alfa medverkar i inflammatoriska processer i kroppen, så genom att blockera dem kan inflammationen i kroppen minskas.

Reumatoid artrit
Reumatoid artrit är en inflammatorisk sjukdom som angriper lederna. Om du har aktiv reumatoid artrit kommer du först att få andra läkemedel. Om dessa läkemedel inte fungerar tillräckligt bra kommer du att få Inflectra som du ska ta i kombination med ett annat läkemedel som heter metotrexat för att:
- minska tecken och symtom på sjukdomen
- dämpa skadan i lederna

- förbättra din fysiska funktion.

Psoriasisartrit
Psoriasisartrit är en inflammatorisk sjukdom i lederna, vanligtvis i förening med psoriasis. Om du har aktiv psoriasisartrit kommer du först att få andra läkemedel. Om dessa läkemedel inte fungerar tillräckligt bra kommer du att få Inflectra för att:
- minska tecken och symtom på sjukdomen
- dämpa skadan i lederna
- förbättra din fysiska funktion.

Ankyloserande spondylit (Bechterews sjukdom)
Ankyloserande spondylit är en inflammatorisk sjukdom i ryggraden. Om du har ankyloserande spondylit kommer du först att få andra läkemedel. Om dessa läkemedel inte fungerar tillräckligt bra kommer du att få Inflectra för att:
- minska tecken och symtom på sjukdomen
- förbättra din fysiska funktion.

Psoriasis
Psoriasis är en inflammatorisk sjukdom i huden. Om du har måttlig eller svår plackpsoriasis kommer du först att få andra läkemedel eller behandlingar såsom ljusterapi. Om dessa läkemedel eller behandlingar inte fungerar tillräckligt bra kommer du att få Inflectra för att minska tecken och symtom på sjukdomen.

Ulcerös kolit
Ulcerös kolit är en inflammatorisk sjukdom i tarmen. Om du har ulcerös kolit kommer du först att få andra läkemedel. Om dessa läkemedel inte fungerar tillräckligt bra kommer du att få Inflectra för behandling av sjukdomen.

Crohns sjukdom
Crohns sjukdom är en inflammatorisk sjukdom i tarmen. Om du har Crohns sjukdom kommer du först att få andra läkemedel. Om dessa läkemedel inte fungerar tillräckligt bra kommer du att få Inflectra för att:
- behandla aktiv Crohns sjukdom
- minska antalet onormala gångar (fistlar) genom huden från tarmen som inte har kunnat kontrolleras med andra läkemedel eller kirurgi.

2. Vad du behöver veta innan du använder Inflectra

Du ska inte få Inflectra om:
- Du är allergisk mot infliximab eller något annat innehållsämne i detta läkemedel (anges i avsnitt 6)
- Du är allergisk (överkänslig) mot proteiner som kommer från mus
- Du har tuberkulos (TBC) eller någon annan allvarlig infektion såsom lunginflammation eller blodförgiftning
- Du har hjärtsvikt som är måttlig eller svår.

Använd inte Inflectra om något av ovanstående gäller dig. Om du är osäker, tala med din läkare innan du får Inflectra.

Varningar och försiktighet
Tala med läkare innan eller under behandlingen med Inflectra om du har:

Fått behandling med något läkemedel som innehåller infliximab förut

- Tala om för din läkare om du tidigare har fått behandling med läkemedel som innehåller infliximab och nu åter börjar behandling med Inflectra.
- Om du har haft ett uppehåll i din infliximabbehandling på mer än 16 veckor finns det en ökad risk för allergiska reaktioner när du påbörjar behandlingen igen.

Infektioner

- Tala om för din läkare innan du får Inflectra om du har någon infektion även om det är en mycket lindrig sådan.
- Tala om för din läkare innan du får Inflectra om du någonsin bott i eller rest till områden där infektioner som kallas histoplasmos, koccidioidomykos eller blastomykos är vanliga. Dessa infektioner förorsakas av en speciell typ av svamp som kan drabba lungorna eller andra delar av kroppen.
- Du kan lättare få infektioner när du behandlas med Inflectra. Om du är 65 år eller äldre är risken högre.
- Dessa infektioner kan vara allvarliga och omfattar tuberkulos, infektioner förorsakade av virus, svamp, bakterier eller andra organismer i omgivningen och blodförgiftning som kan vara livshotande.
- Tala omedelbart om för din läkare om du får några tecken på infektion under behandlingen med Inflectra. Sådana tecken omfattar feber, hosta, influensaliknande tecken, allmän sjukdomskänsla, röd eller varm hud, sår eller tandbesvär. Din läkare kan rekommendera att Inflectra-behandlingen tillfälligt avbryts.

Tuberkulos (TBC)

- Det är mycket viktigt att du berättar för din läkare om du någonsin har haft TBC eller om du har varit i nära kontakt med någon som har haft eller har TBC.
- Din läkare kommer att undersöka om du har TBC. Det har rapporterats fall med TBC hos patienter som behandlats med infliximab, även hos patienter som redan har behandlats med läkemedel mot TBC. Din läkare kommer att notera undersökningarna på ditt Patientkort.
- Om din läkare anser att du löper risk att få TBC kan du få läkemedel mot TBC innan du får Inflectra.
- Tala omedelbart om för din läkare om du får några tecken på TBC under behandlingen med Inflectra. Sådana tecken omfattar ihållande hosta, viktminskning, trötthetskänsla, feber, nattliga svettningar.

Hepatit B-virus

- Tala om för din läkare innan du får Inflectra om du är bärare av hepatit B eller om du någon gång har haft det.
- Tala om för din läkare om du tror att du löper risk för att få hepatit B.
- Din läkare ska testa dig för hepatit B-virus.
- Behandling med TNF-hämmare såsom Inflectra kan göra att hepatit B-virus aktiveras igen hos patienter som bär på detta virus, vilket i vissa fall kan vara livshotande.
- Om du upplever att hepatit B aktiveras igen, kan läkaren behöva avbryta behandlingen och ordinera läkemedel såsom effektiv antivirusbehandling med stödjande behandling.

Hjärtbesvär

- Tala om för din läkare om du har hjärtbesvär såsom mild hjärtsvikt.
- Din läkare kommer noggrant att övervaka ditt hjärta.

- Tala omedelbart om för din läkare om du får nya eller förvärrade tecken på hjärtsvikt under behandlingen med Inflectra. Sådana tecken omfattar andfåddhet eller svullna fötter.

Cancer och lymfom

- Tala om för din läkare innan du får Inflectra om du har eller någonsin har haft lymfom (en typ av blodcancer) eller någon annan cancer.
- Patienter med svår reumatoid artrit som länge har haft sjukdomen kan ha en högre risk att utveckla lymfom.
- Barn och vuxna som behandlas med Inflectra kan löpa en ökad risk för att utveckla lymfom eller någon annan cancer.
- Några patienter som har fått TNF-hämmare inklusive infliximab har utvecklat en sällsynt typ av cancer som kallas T-cellslymfom i lever och mjälte. Av dessa patienter var de flesta tonårspojkar eller unga män och de flesta hade antingen Crohns sjukdom eller ulcerös kolit. Denna typ av cancer leder vanligen till döden. Nästan alla patienter hade också fått ett läkemedel som innehåller azatioprin eller merkaptopurin förutom TNF-hämmare.
- Några patienter som behandlats med infliximab har utvecklat vissa typer av hudcancer. Tala om för din läkare om det är några förändringar i huden eller utväxter på huden under eller efter behandlingen.
- Några kvinnor som behandlats för reumatoid artrit med infliximab har utvecklat livmodershalscancer. För kvinnor som tar Inflectra, även de över 60 års ålder: Din läkare kan rekommendera regelbundna undersökningar för livmoderhalscancer.

Lungsjukdom eller storrökning

- Tala om för din läkare innan du får Inflectra om du har en lungsjukdom som kallas kroniskt obstruktiv lungsjukdom (KOL), eller om du är storrökare.
- Patienter som har KOL eller patienter som är storrökare kan ha en högre risk att utveckla cancer under behandling med Inflectra.

Sjukdomar i nervsystemet

- Tala om för din läkare innan du får Inflectra om du har eller har haft problem som påverkar nervsystemet. Dessa omfattar multipel skleros, Guillain-Barrés syndrom, om du får anfall eller har fått diagnosen ”optisk neurit”.
- Tala omedelbart om för din läkare om du får symtom på nervsjukdom under behandlingen med Inflectra. Sådana tecken omfattar förändrad syn, svaghet i armar eller ben, domningar eller stickningar i någon del av kroppen.

Fistlar

- Tala om för din läkare om du har någon onormal hudöppning (fistel) innan du får Inflectra.

Vaccinationer

- Tala om för din läkare om du nyligen har fått eller planerar att få en vaccination.
- Du bör få rekommenderade vaccinationer innan behandling med Inflectra startar. Du kan få vissa vacciner under behandling med Inflectra men du ska inte få levande vacciner (vacciner som innehåller ett levande men försvagat smittämne) under behandling med Inflectra eftersom de kan orsaka infektioner.
- Om du fått Inflectra medan du var gravid kan ditt barn också ha en högre risk för att få en infektion, som ett resultat av att ha fått ett levande vaccin under det första levnadsåret. Det är viktigt att du talar om för ditt barns läkare och annan hälso- och sjukvårdspersonal om du har behandlats med Inflectra. De kan då bestämma när ditt barn ska få något vaccin, inklusive levande vacciner såsom BCG-vaccin (används för att förhindra tuberkulos).

- Om du ammar är det viktigt att du talar om för ditt barns läkare och annan hälso- och sjukvårdspersonal att du använder Inflectra innan ditt barn får något vaccin. För mer information se avsnitt om graviditet och amning.

Antimikrobiella medel

- Tala om för din läkare om du nyligen har fått eller planerar att få behandling med ett antimikrobiellt medel (så som BCG instillation vilket används för behandling av cancer).

Operationer eller tandläkarbehandlingar

- Tala om för din läkare om du ska genomgå någon operation eller tandläkarbehandling.
- Tala om för läkaren eller tandläkaren att du behandlas med Inflectra genom att visa ditt Patientkort.

Leverproblem

- Vissa patienter som får infliximab har utvecklat allvarliga leverproblem.
- Tala omedelbart om för din läkare om du får symtom på leverproblem under behandlingen med Inflectra. Sådana tecken omfattar gulnande hud och ögon, mörkbrunfärgad urin, smärta eller svullnad i övre högra sidan av buken, ledsmärta, hudutslag eller feber.

Låga blodvärden

- Hos vissa patienter som får infliximab kan inte kroppen producera tillräckligt med blodkroppar som hjälper till att bekämpa infektioner eller hjälper till att stoppa blödningar.
- Tala omedelbart om för din läkare om du får symtom på låga blodvärden under behandlingen med Inflectra. Sådana tecken omfattar ihållande feber, lätt att få blödningar eller blåmärken, små röda eller lila fläckar som orsakas av blödning under huden eller blekhet.

Sjukdomar i immunsystemet

- Vissa patienter som fått infliximab har utvecklat symtom på en immunsjukdom som kallas lupus.
- Tala omedelbart om för din läkare om du utvecklar symtom på lupus under behandlingen med Inflectra. Sådana tecken omfattar ledsmärta eller utslag på kinder eller armar som är känsliga för solen.

Barn och ungdomar
Den ovanstående informationen gäller även för barn och ungdomar. Dessutom:

- Vissa barn och tonåringar som har fått TNF-hämmare, såsom infliximab, har utvecklat cancer, även sällsynta typer, som ibland har lett till döden.
- Fler barn som tar infliximab får infektioner jämfört med vuxna.
- Barn bör få rekommenderade vaccinationer innan behandling med Inflectra påbörjas. Barn kan få vissa vacciner under behandling med Inflectra men ska inte få levande vacciner under användning av Inflectra.

Inflectra ska endast ges till barn som behandlas för Crohns sjukdom eller ulcerös kolit. Dessa barn måste vara 6 år eller äldre.

Om du är osäker på om något av ovanstående gäller dig, tala med läkare innan du får Inflectra.

Andra läkemedel och Inflectra
Patienter som har inflammatoriska sjukdomar tar redan läkemedel för att behandla sitt problem. Dessa läkemedel kan orsaka biverkningar. Din läkare kommer att ge besked om vilka andra läkemedel som du måste fortsätta att använda när du får Inflectra.

Tala om för läkare om du använder, nyligen har använt, eller kan tänkas använda andra läkemedel, även andra läkemedel för att behandla Crohns sjukdom, ulcerös kolit, reumatoid artrit, ankyloserande spondylit, psoriasisartrit eller psoriasis eller receptfria sådana, såsom vitaminer och naturläkemedel.

Tala speciellt om för din läkare om du tar något av följande läkemedel:
- Läkemedel som påverkar immunsystemet.
- Kineret (som innehåller anakinra). Inflectra och Kineret ska inte användas tillsammans.
- Orencia (som innehåller abatacept). Inflectra och Orencia ska inte användas tillsammans.

Du ska inte få levande vacciner när du använder Inflectra. Om du har varit gravid och samtidigt använt Inflectra eller om du får Inflectra medan du ammar, tala med ditt barns läkare och annan hälso- och sjukvårdspersonal som har kontakt med ditt barn. Informera om din behandling med Inflectra innan barnet får något vaccin.

Om du är osäker på om något av ovanstående gäller dig, tala med läkare eller apotekspersonal innan du får Inflectra.

Graviditet, amning och fertilitet
- Om du är gravid eller ammar, tror att du kan vara gravid eller planerar att skaffa barn, rådfråga läkare innan du använder detta läkemedel. Inflectra ska endast användas under graviditet eller under amning om din läkare anser att det är nödvändigt.
- Du ska undvika att bli gravid när du behandlas med Inflectra och under 6 månader efter avslutad behandling. Diskutera användning av lämpliga preventivmedel under denna tid med din läkare.
- Om du fått Inflectra under din graviditet, kan ditt barn ha en högre risk för att få en infektion.
- Det är viktigt att du talar om för ditt barns läkare och annan hälso- och sjukvårdspersonal om du behandlats med Inflectra innan ditt barn får något vaccin. Om du fått Inflectra under graviditeten och ditt barn får BCG-vaccin (används för att förhindra tuberkulos) inom 12 månader efter födseln, kan det medföra infektion med allvarliga komplikationer, även med dödlig utgång. Levande vacciner såsom BCG-vaccin ska inte ges till ditt barn inom 12 månader efter födseln, om inte ditt barns läkare rekommenderar något annat. För mer information se avsnittet om vaccinationer.
- Om du ammar är det viktigt att du talar om för ditt barns läkare och annan hälso- och sjukvårdspersonal att du använder Inflectra innan ditt barn får något vaccin. Levande vacciner ska inte ges till ditt barn medan du ammar om inte ditt barns läkare rekommenderar något annat.
- Kraftigt minskat antal av vita blodkroppar har rapporterats hos spädbarn som fötts av kvinnor som behandlats med infliximab under graviditet. Om ditt barn har ständiga febersjukdomar eller infektioner kontakta omedelbart ditt barns läkare.

Körförmåga och användning av maskiner
Det är inte troligt att Inflectra påverkar körförmågan eller användning av verktyg eller maskiner. Om du känner dig trött, yr eller inte mår bra efter att ha fått Inflectra ska du inte köra bil eller använda några verktyg eller någon maskin.

Inflectra innehåller natrium
Inflectra innehåller mindre än 1 mmol natrium (23 mg) per dos, d.v.s. är näst intill ”natriumfritt”. Innan du får Inflectra måste det dock blandas med en lösning som innehåller natrium. Tala med din läkare om du ordinerats en saltfattig kost.

3. Hur Inflectra ges

Mängd Inflectra som ges
- Din läkare bestämmer din dos och hur ofta du ska få Inflectra. Det beror på din sjukdom, vikt och hur bra du svarar på Inflectra.
- Nedanstående tabell visar hur du oftast kommer att få detta läkemedel efter din första dos.

2:a dosen	2 veckor efter 1:a dosen
3:e dosen	6 veckor efter 1:a dosen
Ytterligare doser	Var 6:e till 8:e vecka beroende på sjukdomen

Reumatoid artrit
Vanlig dos är 3 mg per kg kroppsvikt.

Psoriasisartrit, ankyloserande spondylit (Bechterews sjukdom), psoriasis, ulcerös kolit och Crohns sjukdom
Vanlig dos är 5 mg per kg kroppsvikt.

Hur Inflectra ges
- Inflectra kommer att ges till dig av en läkare eller sjuksköterska på ett sjukhus eller en klinik.
- Din läkare eller sjuksköterska kommer att bereda läkemedlet för infusion.
- Läkemedlet kommer att ges som en infusion (dropp) (under 2 timmar) i en ven, vanligtvis i en arm. Efter den tredje behandlingen kan din läkare besluta att ge dig din dos Inflectra under 1 timme.
- Du kommer att övervakas medan du får Inflectra och även 1-2 timmar efteråt.

Användning för barn och ungdomar
För barn (6 år eller äldre) som behandlas för Crohns sjukdom eller ulcerös kolit är den rekommenderade dosen densamma som för vuxna.

Om du har fått för stor mängd av Inflectra
Eftersom detta läkemedel ges av en läkare eller sjuksköterska är det inte sannolikt att du får för stor mängd. Det finns inga kända biverkningar efter att man fått för stor mängd Inflectra.

Om du har glömt eller missat din Inflectra-infusion
Om du har glömt eller missat ett besök för att få Inflectra ska du boka ett nytt besök så snart som möjligt.

Om du har ytterligare frågor om detta läkemedel, kontakta läkare.

4. Eventuella biverkningar

Liksom alla läkemedel kan detta läkemedel orsaka biverkningar, men alla användare behöver inte få dem. De flesta biverkningarna är milda till måttliga. Vissa patienter kan emellertid uppleva allvarliga biverkningar som kan kräva behandling. Biverkningar kan också uppträda efter att behandlingen med Inflectra har avslutats.

Tala omedelbart om för din läkare om du observerar något av följande:
- **Tecken på en allergisk reaktion** såsom svullnad av ansikte, läppar, mun eller hals, vilket kan ge problem att svälja eller andas, hudutslag, nässelfeber, svullna händer, fötter eller anklar. Vissa av dessa reaktioner kan vara allvarliga eller livshotande. En allergisk reaktion kan komma inom 2 timmar efter injektionen eller senare. Andra tecken på allergiska biverkningar som kan komma upp till 12 dagar efter injektionen omfattar muskelsmärta, feber, smärta i leder eller käke, halsont eller huvudvärk.

- **Tecken på hjärtproblem** såsom obehag eller smärta i bröstet, smärta i armen, smärta i buken, andfåddhet, ångest, svindel, yrsel, svimning, svettning, illamående, kräkning, fladdrande eller bultande slag i bröstet, snabba eller långsamma hjärtslag och svullna fötter.
- **Tecken på infektion (omfattar TBC)** såsom feber, trötthetskänsla, hosta som kan vara ihållande, andfåddhet, influensaliknande symtom, viktnedgång, nattliga svettningar, diarré, sår, ansamling av var i tarmen eller runt anus (varböld), tandbesvär eller brännande känsla vid urinering.
- **Tecken på lungproblem** såsom hosta, andningssvårigheter eller trånghet i bröstet.
- **Möjliga tecken på cancer**, som inkluderar men inte är begränsat till svullna lymfkörtlar, viktminskning, feber, ovanliga knölar i huden, förändringar i hudfläckar eller hudens färg eller ovanliga blödningar från underlivet.
- **Tecken på problem i nervsystemet (omfattar ögonproblem)** såsom tecken på stroke (plötslig domning eller svaghet i ansikte, armar eller ben, speciellt på ena sidan av kroppen; plötslig förvirring, svårigheter med att tala eller förstå; svårigheter att se med ett eller båda ögonen, svårigheter med att gå, yrsel, förlorad balans eller koordination, eller svår huvudvärk), anfall, stickningar/domningar i någon del av kroppen, eller svaghet i armar eller ben, förändrad synförmåga såsom dubbelseende eller andra ögonproblem.
- **Tecken på leverproblem** (inklusive hepatit B-infektion om du tidigare haft hepatit B) såsom gulnande hud eller ögon, mörkbrunfärgad urin, smärta eller svullnad i den övre högra sidan av buken, ledsmärta, hudutslag eller feber.
- **Tecken på en immunsjukdom** såsom ledsmärta eller utslag på kinder eller armar som är känsligt för solen (lupus) eller hosta, andfåddhet, feber eller hudutslag (sarkoidos).
- **Tecken på låga blodvärden** såsom ihållande feber, lätt att få blödningar eller blåmärken, små röda eller lila fläckar som orsakas av blödning under huden eller blekhet.
- **Tecken på allvarligt hudproblem** såsom rödaktiga fläckar, eller runda fläckar ofta med blåsor i mitten, lokaliserade på överkroppen, stora ytor av fjällande och ömsande hud (exfoliation), munsår, sår i halsen, näsan, på könsorganen och ögonen, eller små varfyllda knölar som kan sprida sig över kroppen. Dessa hudreaktioner kan åtföljas av feber.

Tala omedelbart om för din läkare om du observerar något av ovanstående.

Följande bivekningar har observerats med Inflectra:

Mycket vanliga: kan förekomma hos fler än 1 av 10 personer
- Buksmärta, illamående
- Virusinfektioner såsom herpes eller influensa
- Övre luftvägsinfektion såsom bihåleinflammation
- Huvudvärk
- Biverkningar av en infusion
- Smärta.

Vanliga: kan förekomma hos upp till 1 av 10 personer
- Förändringar av hur levern fungerar, ökning av leverenzymvärden (framgår av blodtest)
- Infektioner i lunga eller bröst såsom bronkit eller lunginflammation
- Svår eller smärtsam andning, bröstsmärtor
- Blödning i magen eller tarmarna, diarré, dålig matsmältning, halsbränna, förstoppning
- Nässelfeber (urtikaria), kliande utslag eller torr hud
- Balansproblem eller yrselkänsla
- Feber, ökad svettning
- Cirkulationsproblem såsom lågt eller högt blodtryck
- Blåmärken, värmevallning eller näsblödning, varm, röd hud (rodnad)
- Trötthetskänsla eller svaghet
- Bakterieinfektioner såsom blodförgiftning, böld eller hudinfektion (cellulit)
- Svampinfektion i huden
- Blodproblem såsom blodbrist eller lågt antal vita blodkroppar

- Svullna lymfkörtlar
- Depression, sömnproblem
- Ögonproblem som omfattar röda ögon och infektioner
- Snabba hjärtslag (takykardi) eller hjärtklappning
- Värk i leder, muskler eller rygg
- Urinvägsinfektion
- Psoriasis, hudproblem såsom eksem och håravfall
- Reaktioner vid injektionsstället såsom smärta, svullnad, rodnad eller klåda
- Frossa, vätskeansamling under huden som orsakar svullnad
- Domningskänsla eller en stickande känsla.

Mindre vanliga: kan förekomma hos upp till 1 av 100 personer
- Dålig blodtillförsel, svullnad i ett blodkärl
- Ansamling av blod utanför blodkärlen (hematom) eller blåmärken
- Hudproblem såsom blåsor, vårtor, onormal hudfärg eller pigmentering eller svullna läppar, eller förtjockning av huden, eller röd, fjällig och flagnande hud
- Allvarlig allergisk reaktion (t.ex. anafylaxi), en immunsjukdom som kallas lupus, allergiska reaktioner mot främmande proteiner
- Försämrad sårläkning
- Svullen lever (hepatit) eller gallblåsa, leverskada
- Känna sig glömsk, irriterad, förvirrad, nervös
- Ögonproblem som omfattar dimsyn eller försämrad syn, svullna ögon eller vagel
- Nytillkommen eller försämring av befintlig hjärtsvikt, långsamma hjärtslag
- Svimning
- Kramper, nervproblem
- Tarmperforation eller hinder i tarmen, buksmärtor eller kramper
- Svullen bukspottkörtel (pankreatit)
- Svampinfektioner såsom infektion av jästsvamp, eller svampinfektion i naglarna
- Lungproblem (såsom ödem)
- Vätska runt lungorna (lungsäcksutgjutning)
- Förträngda luftvägar i lungorna som orsakar andningssvårigheter
- Inflammation i vävnaden runt lungorna som orsakar skarp bröstsmärta som förvärras vid andning (lungsäcksinflammation)
- Tuberkulos
- Njurinfektioner
- Lågt antal blodplättar, för många vita blodkroppar
- Infektioner i vagina
- Blodprover som visar antikroppar mot din egen kropp
- Förändringar i kolesterol och fettnivåer i blodet
- Viktökning (för de flesta patienter var viktökningen liten).

Sällsynta: kan förekomma hos 1 av 1 000 personer
- En typ av blodcancer (lymfom)
- Blodet tillför inte tillräckligt med syre till kroppen, cirkulationsproblem såsom förträngning i ett blodkärl
- Hjärnhinneinflammation (meningit)
- Infektioner förorsakade av ett försvagat immunsystem
- Hepatit B-infektion om du tidigare har haft hepatit B
- Inflammation i levern orsakad av problem med immunsystemet (autoimmun hepatit)
- Problem med levern som orsakar gulfärgning av huden eller ögonen (gulsot)
- Onormal svullnad eller tillväxt av vävnad
- Allvarlig allergisk reaktion som kan orsaka medvetslöshet och kan vara livshotande (anafylaktisk chock)
- Svullnad av små blodkärl (vaskulit)

- Immunrubbningar som kan påverka lungor, hud och lymfkörtlar (såsom sarkoidos)
- Ansamling av immunceller som härrör från ett inflammatoriskt svar (granulomatösa lesioner)
- Bristande intresse eller känslor
- Allvarliga hudproblem såsom toxisk epidermal nekrolys, Stevens-Johnsons syndrom och akut generaliserad exantematös pustulos
- Andra hudproblem såsom erythema multiforme, blåsor och fjällande hud, eller bölder (furunkulos)
- Allvarliga rubbningar i nervsystemet såsom transversell myelit, multipel skleros-liknande sjukdom, optisk neurit och Guillain-Barrés syndrom
- Inflammation i ögat som kan orsaka förändringar i synen, inklusive blindhet
- Vätska runt hjärtsäcken (utgjutning i hjärtsäcken)
- Allvarliga lungproblem (såsom interstitiell lungsjukdom)
- Melanom (en typ av hudcancer)
- Livmodershalscancer
- Låga blodvärden, även kraftigt minskat antal av vita blodkroppar
- Små röda eller lila fläckar orsakade av blödning under huden
- Lichenoida reaktioner (kliande röd-lila hudutslag och/eller trådliknande vit-gråa linjer på slemhinnor)
- Onormala nivåer av ett protein i blodet som kallas ”komplementfaktor” som är en del av immunsystemet.

Har rapporterats: förekommer hos ett okänt antal användare
- Cancer hos barn och vuxna
- En ovanlig blodcancer som mest drabbar tonårspojkar eller unga män (T-cellslymfom i lever och mjälte)
- Leversvikt
- Merkelcellskarcinom (en typ av hudcancer)
- Kaposis sarkom, en sällsynt cancer förknippad med infektion med humant herpesvirus 8. Kaposis sarkom uppträder oftast som purpurfärgade fläckar på huden.
- Försämring av ett tillstånd som kallas dermatomyosit (ses som hudutslag med muskelsvaghet)
- Hjärtattack
- Stroke
- Tillfälligt synbortfall under eller inom 2 timmar efter infusion
- Infektion som orsakas av ett levande vaccin på grund av att immunsystemet är försvagat.

Ytterligare biverkningar hos barn och ungdomar
Barn som tog infliximab för Crohns sjukdom hade vissa skillnader i biverkningar jämfört med vuxna som tog infliximab för Crohns sjukdom. De biverkningar som inträffade oftare hos barn var: lågt antal röda blodkroppar (blodbrist), blodig avföring, lågt totalt antal vita blodkroppar (leukopeni), röd hud eller rodnande (vallning), virusinfektioner, lågt antal vita blodkroppar som bekämpar infektion (neutropeni), benbrott, bakteriell infektion och allergiska reaktioner i luftvägarna.

Rapportering av biverkningar
Om du får biverkningar, tala med läkare, apotekspersonal eller sjuksköterska. Detta gäller även biverkningar som inte nämns i denna information. Du kan också rapportera biverkningar direkt via det nationella rapporteringssystemet listat i bilaga V. Genom att rapportera biverkningar kan du bidra till att öka informationen om läkemedels säkerhet.

5. Hur Inflectra ska förvaras

Inflectra förvaras vanligtvis av sjukvårdspersonal på sjukhuset eller kliniken. Förvaringsanvisningarna är som följer, om du behöver känna till dem:
- Förvara detta läkemedel utom syn- och räckhåll för barn.

- Används före utgångsdatum som anges på etiketten och kartongen efter ”EXP”. Utgångsdatumet är den sista dagen i angiven månad.
- Förvaras i kylskåp (2 °C–8 °C).
- Detta läkemedel kan också förvaras i originalförpackningen utanför kylskåp vid högst 25 °C under en enstaka period upp till 6 månader, men utan att det ursprungliga utgångsdatumet passeras. Vid en sådan situation ska det därefter inte förvaras i kylskåp igen. Skriv det nya utgångsdatumet på kartongen, med dag/månad/år. Kassera läkemedlet om det inte används före det nya utgångsdatumet eller utgångsdatumet som är tryckt på kartongen, beroende på vilket av dessa som inträffar först.
- När Inflectra är färdigberett för infusion rekommenderas att det används så snart som möjligt (inom 3 timmar). Om lösningen är beredd under bakteriefria förhållanden kan den emellertid förvaras i kylskåp vid 2 °C–8 °C i upp till 60 dagar och i ytterligare 24 timmar vid 25 °C efter uttag från kylskåp.
- Använd inte detta läkemedel om det är missfärgat eller innehåller partiklar.

6. Förpackningens innehåll och övriga upplysningar

Innehållsdeklaration
- Den aktiva substansen är infliximab. Varje injektionsflaska innehåller 100 mg infliximab. Efter beredning innehåller varje ml 10 mg infliximab.
- Övriga innehållsämnen är sackaros, polysorbat 80, natriumdivätefosfatmonohydrat och dinatriumfosfatdihydrat.

Läkemedlets utseende och förpackningsstorlekar
Inflectra tillhandahålls i en injektionsflaska av glas som innehåller ett pulver till koncentrat till infusionsvätska. Pulvret är vitt.

Inflectra tillverkas i förpackningar om 1, 2, 3, 4 eller 5 injektionsflaskor. Eventuellt kommer inte alla förpackningsstorlekar att marknadsföras.

Innehavare av godkännande för försäljning
Pfizer Europe MA EEIG
Boulevard de la Plaine 17
1050 Bruxelles
Belgien

Tillverkare
Hospira Zagreb d.o.o.
Prudnička cesta 60
10291 Prigorje Brdovečko
Kroatien

Kontakta ombudet för innehavaren av godkännandet för försäljning om du vill veta mer om detta läkemedel:

België/Belgique/Belgien
Luxembourg/Luxemburg
Pfizer NV/SA
Tél/Tel: +32 (0)2 554 62 11

Lietuva
Pfizer Luxembourg SARL filialas Lietuvoje
Tel: +370 5 251 4000

България
Пфайзер Люксембург САРЛ, Клон България
Тел.: +359 2 970 4333

Magyarország
Pfizer Kft.
Tel.: + 36 1 488 37 00

Česká republika
Pfizer, spol. s r.o.
Tel: +420 283 004 111

Danmark
Pfizer ApS
Tlf: +45 44 20 11 00

Deutschland
PFIZER PHARMA GmbH
Tel: +49 (0)30 550055-51000

Eesti
Pfizer Luxembourg SARL Eesti filiaal
Tel: +372 666 7500

Ελλάδα
Pfizer Ελλάς A.E.
Τηλ: +30 210 6785800

España
Pfizer, S.L.
Tel: +34 91 490 99 00

France
Pfizer
Tél: + 33 (0)1 58 07 34 40

Hrvatska
Pfizer Croatia d.o.o.
Tel: +385 1 3908 777

Ireland
Pfizer Healthcare Ireland
Tel: +1800 633 363 (toll free)
Tel: +44 (0)1304 616161

Ísland
Icepharma hf.
Sími: +354 540 8000

Italia
Pfizer S.r.l.
Tel: +39 06 33 18 21

Κύπρος
Pfizer Ελλάς A.E. (Cyprus Branch)
Τηλ: +357 22817690

Latvija
Pfizer Luxembourg SARL filiāle Latvijā
Tel: + 371 670 35 775

Malta
Drugsales Ltd
Tel: +356 21419070/1/2

Nederland
Pfizer bv
Tel: +31 (0)800 63 34 636

Norge
Pfizer AS
Tlf: +47 67 52 61 00

Österreich
Pfizer Corporation Austria Ges.m.b.H.
Tel: +43 (0)1 521 15-0

Polska
Pfizer Polska Sp. z o.o.
Tel.: +48 22 335 61 00

Portugal
Laboratórios Pfizer, Lda.
Tel: +351 21 423 5500

România
Pfizer Romania S.R.L.
Tel: +40 (0) 21 207 28 00

Slovenija
Pfizer Luxembourg SARL
Pfizer, podružnica za svetovanje s področja farmacevtske dejavnosti, Ljubljana
Tel: +386 (0)1 52 11 400

Slovenská republika
Pfizer Luxembourg SARL, organizačná zložka
Tel: +421 2 3355 5500

Suomi/Finland
Pfizer Oy
Puh/Tel: +358 (0)9 430 040

Sverige
Pfizer AB
Tel: +46 (0)8 550 520 00

United Kingdom (Northern Ireland)
Pfizer Limited
Tel: + 44 (0)1304 616161

Denna bipacksedel ändrades senast {MM/ÅÅÅÅ}

Övriga informationskällor

Ytterligare information om detta läkemedel finns på Europeiska läkemedelsmyndighetens webbplats http://www.ema.europa.eu.

Följande uppgifter är endast avsedda för hälso- och sjukvårdspersonal**:**

Patienter som behandlas med Inflectra ska förses med patientkortet.

Anvisningar för användning och hantering – förvaringsanvisningar

Förvaras vid 2 °C–8 °C.

Inflectra kan förvaras vid temperaturer upp till högst 25 °C under en enstaka period i högst 6 månader, men utan att det ursprungliga utgångsdatumet passeras. Det nya utgångsdatumet måste skrivas på kartongen. Efter uttag från kylskåp får Inflectra inte förvaras i kylskåp igen.

Anvisningar för användning och hantering – beredning, spädning och administrering

För att förbättra spårbarheten av biologiska läkemedel ska produktnamnet och tillverkningssatsnumret på det administrerade läkemedlet tydligt noteras.

1. Dosen och antalet Inflectra injektionsflaskor måste beräknas. Varje injektionsflaska Inflectra innehåller 100 mg infliximab. Den totala volym beredd Inflectra-lösning som krävs måste beräknas.

2. Varje Inflectra injektionsflaska ska beredas under aseptiska förhållanden med 10 ml vatten till injektionsvätskor med hjälp av en spruta försedd med en 21-gauge (0,8 mm) eller tunnare nål. Locket på flaskan måste avlägsnas och flasktoppen torkas av med en 70 % alkoholservett. Injektionsnålen ska föras in i flaskan genom gummiproppens mitt och strålen med vatten till injektionsvätskor riktas mot sidan av flaskan. Lösningen måste snurras runt i flaskan genom försiktig rotation tills pulvret löst sig. Kraftig och långvarig rotation måste undvikas. INJEKTIONSFLASKAN FÅR INTE SKAKAS. Lösningen kan skumma vid beredning. Den beredda lösningen ska stå i 5 minuter. Lösningen ska vara färglös till ljusgul och opalskimrande. I lösningen uppstår ibland några små genomskinliga partiklar på grund av att infliximab är ett protein. Lösningen får inte användas om synliga, grumliga partiklar, missfärgning eller främmande partiklar observeras.

3. Den volym som krävs av den beredda dosen Inflectra-lösning ska spädas till 250 ml med natriumklorid infusionsvätska 9 mg/ml (0,9 %). Späd inte den beredda Inflectra-lösningen med något annat spädningsmedel. Utspädningen kan uppnås genom att dra upp en volym natriumklorid infusionsvätska 9 mg/ml (0,9 %) som motsvarar volymen av den beredda Inflectra-lösningen ur en 250-ml glasflaska eller infusionspåse. Den volym som krävs av beredd Inflectra-lösning ska långsamt tillsättas till 250-ml infusionsflaskan eller infusionspåsen och blandas försiktigt. För volymer större än 250 ml, använd antingen en större infusionspåse (t ex 500 ml, 1 000 ml) eller använd flera 250 ml infusionspåsar för att säkerställa att koncentrationen av infusionslösningen inte överstiger 4 mg/ml. Vid förvaring i kylskåp efter beredning och spädning ska infusionsvätskan få anta rumstemperatur till 25°C under 3 timmar innan steg 4 (infusion). Förvaring utöver 24 timmar vid 2°C–8°C gäller enbart för Inflectra som bereds i infusionspåse.

4. Infusionsvätskan måste administreras under en period av minst den infusionstid som rekommenderas (se avsnitt 3). Endast ett infusionsset med ett inbyggt, sterilt, icke-pyrogent filter med låg proteinbindningsgrad (porstorlek 1,2 mikrometer eller mindre) ska användas. Eftersom konserveringsmedel saknas, rekommenderas det att administrering av infusionsvätskan påbörjas så snart som möjligt och inom 3 timmar efter beredning och spädning. Om den inte används omedelbart, är förvaringstid och förhållanden före användning användarens ansvar och ska normalt inte vara längre än 24 timmar vid 2°C–8°C, såvida inte beredning/spädning skett under kontrollerade och validerade aseptiska förhållanden. Eventuell överbliven infusionsvätska ska inte sparas för återanvändning.

5. Inflectra ska inspekteras visuellt med avseende på partikelbildning eller missfärgning före administrering. Om synliga, grumliga partiklar, missfärgning eller främmande partiklar observeras ska den inte användas.

6. Ej använt läkemedel och avfall ska kasseras enligt gällande anvisningar.