

## Remsima

M R F

**Orion Pharma**

Pulver till koncentrat till infusionsvätska, lösning 100 mg  
(Vitt pulver.)

Immunsuppressiva medel, TNF- $\alpha$ -hämmare

**Aktiv substans:**

Infliximab

**ATC-kod:**

L04AB02

Läkemedel från Orion Pharma omfattas av Läkemedelsförsäkringen.

Läkemedlet distribueras också av företag som inte omfattas av Läkemedelsförsäkringen, se Förpackningar.

**FASS-text:** Denna text är avsedd för vårdpersonal.

Texten är baserad på produktresumé: 2020-07-10

## Indikationer

### Reumatoid artrit

Remsima, 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 lefskada påvisats, mätt med röntgen (se avsnitt Farmakodynamik).

### Vuxna med Crohns sjukdom

Remsima 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).

### **Pediatrik Crohns sjukdom**

Remsima 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**

Remsima 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.

### **Pediatrik ulcerös kolit**

Remsima 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**

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

### **Psoriasisartrit**

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

Remsima 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 leddskada mätt med röntgen hos patienter med polyartikulära symmetriska subgrupper av sjukdomen (se avsnitt Farmakodynamik).

### **Psoriasis**

Remsima 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 Farmakodynamik).

## **Kontraindikationer**

Överkänslighet mot den aktiva substansen eller mot andra murina proteiner eller mot något hjälpämne som anges i avsnitt Förteckning över hjälpämnena.

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

Patienter med måttlig eller svår hjärtsvikt (NYHA klass III/IV) (se avsnitt Varningar och försiktighet och Biverkningar).

## Dosering

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

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

Det är viktigt att kontrollera produktmärkningen för att säkerställa att rätt formulering (intravenös eller subkutan) administreras till patienten, enligt förskrivning. Den subkutana formuleringen av Remsima är inte avsedd för intravenös administrering och ska endast administreras via subkutan injektion.

### Dosering

*Vuxna ( $\geq 18$  år)*

#### Reumatoid artrit

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

Remsima 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 dos en 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 följt 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 Varningar och försiktighet).

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 Farmakodynamik). 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 följt 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 Varningar och försiktighet).

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 Farmakodynamik). 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 följt 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 följt 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 följt 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 följt 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 Varningar och försiktighet och Biverkningar). 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 Varningar och försiktighet och Biverkningar).

#### **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 Varningar och försiktighet och Biverkningar).

#### **Återinsatt behandling vid psoriasisartrit**

Säkerhet och effekt av återinsatt behandling, annat än var 8:e vecka har inte fastställts (se avsnitt Varningar och försiktighet och Biverkningar).

#### **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 Farmakodynamik).

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 Biverkningar).

#### **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 Biverkningar). 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 Farmakokinetik). För ytterligare information gällande säkerheten för infliximab hos äldre patienter se avsnitt Varningar och försiktighet och Biverkningar.

#### *Nedsatt njur- och/eller leverfunktion*

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

#### *Pediatrisk population*

#### **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 Farmakodynamik). 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 Farmakokinetik 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 pediatrika patienter som inte svarar inom de 8 första behandlingsveckorna (se avsnitt Farmakodynamik).

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

### **Administreringssätt**

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 Varningar och försiktighet).

### **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 infusion

er 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 Biverkningar).

Anvisningar om beredning och administrering finns i avsnitt Särskilda anvisningar för destruktion.

## Varningar och försiktighet

### Spårbarhet

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

### Infusionsreaktioner och överkänslighet

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

Akuta infusionsreaktioner inklusive anafylaktiska reaktioner kan utvecklas under (inom sekunder) 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 reaktioner uppstår, måste symptomatisk behandling ges och ytterligare infusioner med infliximab får inte ges (se avsnitt Biverkningar).

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 reaktioner (se avsnitt Biverkningar). 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 iakttas 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 $_{\alpha}$  (tumörnekrosfaktor alfa) medierar inflammation och modulerar det cellulära immunsvaret. Experimentella data visar att TNF $_{\alpha}$  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 $_{\alpha}$  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 Kontraindikationer).

Om latent tuberkulos misstänks ska en läkare med kunskap om behandling av tuberkulos konsulteras. I samtliga nedan beskrivna situationer ska nytta/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.

Några fall av aktiv tuberkulos har rapporterats hos patienter som behandlas med infliximab under och efter behandling av latent tuberkulos.

Alla patienter bör instrueras att uppsöka läkare om tecken och/eller symtom på tuberkulos uppstår (t.ex. ihållande hosta, avmagring/viktnedgång, 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 Kontraindikationer).

#### **Hepatit B-(HBV)-reakivering**

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-reakivering. Hos patienter som utvecklar HBV-reakivering 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  $\geq 5$  gånger den övre normalgränsen ska behandlingen med infliximab avbrytas och en grundlig utredning av avvikelserna 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 $_{\alpha}$ -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 $_{\alpha}$ -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 Remsima startas. Patienter på infliximab kan få samtidiga vaccinationer, förutom levande vacciner (se avsnitt Interaktioner 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-cellsberoende humoralt immunsvär. 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-terapi, inklusive infliximab, kan framkalla ett lägre immunsvär än hos patienter som inte får anti-TNF-terapi.

### **Levande vacciner/terapeutiska mikrobiella 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.

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 minst sex månader efter födseln rekommenderas innan administrering av levande vacciner till spädbarn som exponerats in utero för infliximab (se avsnitt Graviditet, Amning och Fertilitet).

Annan användning av terapeutiska mikrobiella 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 terapeutiska mikrobiella medel inte ges samtidigt med infliximab.

### **Autoimmunprocess**

Den relativa bristen på TNF $_{\alpha}$  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 Biverkningar).

## 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 Biverkningar). 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  $\leq$  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 en TNF-hämmare. Det stora flertalet av 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 Biverkningar).

Melanom och Merkelcellskarcinom har rapporterats hos patienter som behandlats med TNF-hämmare, inklusive infliximab (se avsnitt Biverkningar). 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 långvarig 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 Kontraindikationer och Biverkningar).

### **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 blod dyskrasi 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 Biverkningar).

#### **Pediatrisk population**

#### *Infektioner*

I kliniska studier har infektioner rapporterats i en större andel hos pediatrika patienter än hos vuxna patienter (se avsnitt Biverkningar).

### *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 Interaktioner 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  $\leq$  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 en TNF-hämmare. Det stora flertalet av 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 Biverkningar).

### **Natriuminnehåll**

Remsima innehåller mindre än 1 mmol (23 mg) natrium per dosenhet, d.v.s. är näst intill "natriumfritt". Remsima bereds med natriumklorid infusionsvätska 9 mg/ml (0,9%). Detta ska beaktas hos patienter som ordinerats saltfattig kost (se avsnitt Särskilda anvisningar för destruktion).

## **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 Varningar och försiktighet).

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 åtminstone 6 månader efter födseln (se avsnitt Varningar och försiktighet).

Att ge terapeutiska mikrobiella medel samtidigt med infliximab rekommenderas inte (se avsnitt Varningar och försiktighet).

## Graviditet

### 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 cirka 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 (2,3, 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 TNF $\alpha$ , 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-TNF $\alpha$  fanns det inga tecken på maternell toxicitet, embryotoxicitet eller teratogenicitet (se avsnitt Prekliniska uppgifter).

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 6 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 minst 6 månader efter födseln (se avsnitt Varningar och försiktighet och Interaktioner). Fall av agranulocytos har också rapporterats (se avsnitt Biverkningar).

### Amning

Det är okänt om infliximab utsöndras i modersmjölk eller absorberas systemiskt efter administrering. Eftersom humana immunglobuliner utsöndras i mjölk, ska kvinnor inte amma under minst 6 månader efter behandling med infliximab.

### Fertilitet

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

## Amning

Det är okänt om infliximab utsöndras i modersmjölk eller absorberas systemiskt efter administrering. Eftersom humana immunglobuliner utsöndras i mjölk, ska kvinnor inte amma under minst 6 månader efter behandling med Remsima.

## Fertilitet

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

## Trafik

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

## 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-reakivering, 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, pediatrika maligniteter, sarkoidos/sarkoidlik reaktion, intestinal eller perianal abscess (vid Crohns sjukdom) och allvarliga infusionsreaktioner (se avsnitt Varningar och försiktighet).

### 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 ( $\geq 1/10$ ); vanliga ( $\geq 1/100$ ,  $< 1/10$ ), mindre vanliga ( $\geq 1/1\,000$ ,  $< 1/100$ ), sällsynta ( $\geq 1/10\,000$ ,  $< 1/1\,000$ ), 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

| <b><i>Infektioner och infestationer</i></b>                                             |                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                    |
|-----------------------------------------------------------------------------------------|------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|
| 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-reakivering |
| Ingen känd frekvens:                                                                    | Genombrottsinfektion efter vaccination (efter exponering <i>in utero</i> för infliximab)*.                                                                                                                                                                                                                                         |
| <b><i>Neoplasier; benigna, maligna och ospecificerade (samt cyster och polyper)</i></b> |                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                    |

|                                           |                                                                                                                                                                                                                                                                      |
|-------------------------------------------|----------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|
| Sällsynta:                                | Lymfom, non-Hodgkins lymfom, Hodgkins sjukdom, l eukemi, melanom, cervixcancer.                                                                                                                                                                                      |
| Ingen känd frekvens:                      | Hepatosplenärt T-cellslymfom (huvudsakligen hos ungdomar och yngre vuxna män med Crohns sjukdom och ulcerös kolit), Merkelcellskarcinom.                                                                                                                             |
| <b>Blodet och lymfsystemet</b>            |                                                                                                                                                                                                                                                                      |
| Vanliga:                                  | Neutropeni, leukopeni, anemi, lymfadenopati.                                                                                                                                                                                                                         |
| Mindre vanliga:                           | Trombocytopeni (inklusive spädbarn exponerade in utero för infliximab), lymfopeni, lymfocytos.                                                                                                                                                                       |
| Sällsynta:                                | Agranulocytos, trombotisk trombocytopen purpura, pancytopeni, hemolytisk anemi, idiopatisk trombocytopen purpura.                                                                                                                                                    |
| <b>Immunsystemet</b>                      |                                                                                                                                                                                                                                                                      |
| Vanliga:                                  | Allergiskt andningssymtom.                                                                                                                                                                                                                                           |
| Mindre vanliga:                           | Anafylaktisk reaktion, lupusliknande syndrom, serumsjuka eller reaktion liknande serumsjuka.                                                                                                                                                                         |
| Sällsynta:                                | Anafylaktisk chock, sarkoidlik reaktion.                                                                                                                                                                                                                             |
| <b>Psykiska störningar</b>                |                                                                                                                                                                                                                                                                      |
| Vanliga:                                  | Depression, insomni.                                                                                                                                                                                                                                                 |
| Mindre vanliga:                           | Amnesi, agitation, förvirring, somnolens, nervositet.                                                                                                                                                                                                                |
| Sällsynta:                                | Apati.                                                                                                                                                                                                                                                               |
| <b>Centrala och perifera nervsystemet</b> |                                                                                                                                                                                                                                                                      |
| 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.                                                                                                                                                                                                  |
| <b>Ögon</b>                               |                                                                                                                                                                                                                                                                      |
| Vanliga:                                  | Konjunktivit                                                                                                                                                                                                                                                         |
| Mindre vanliga:                           | Keratit, periorbitalt ödem, hordeolum.                                                                                                                                                                                                                               |
| Sällsynta:                                | Endoftalmit.                                                                                                                                                                                                                                                         |
| Ingen känd frekvens:                      | Övergående synbortfall som inträffar under eller inom 2 timmar efter infusion.                                                                                                                                                                                       |
| <b>Hjärtat</b>                            |                                                                                                                                                                                                                                                                      |
| Vanliga:                                  | Takykardi, palpitation.                                                                                                                                                                                                                                              |
| Mindre vanliga:                           | Hjärtsvikt (nyttillkommen eller förvärrad), arytm, synkope, bradykardi.                                                                                                                                                                                              |
| Sällsynta:                                | Cyanos, perikardiell utgjutning.                                                                                                                                                                                                                                     |
| Ingen känd frekvens:                      | Myokardiskemi/myokardinfarkt                                                                                                                                                                                                                                         |
| <b>Blodkärl</b>                           |                                                                                                                                                                                                                                                                      |

|                                                                    |                                                                                                                                                                                                 |
|--------------------------------------------------------------------|-------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|
| Vanliga:                                                           | Hypotoni, hypertoni, ekkymos, blodvallning, vallningar.                                                                                                                                         |
| Mindre vanliga:                                                    | Perifer ischemi, tromboflebit, hematom.                                                                                                                                                         |
| Sällsynta:                                                         | Cirkulationssvikt, petekier, vasospasm.                                                                                                                                                         |
| <b>Andningsvägar, bröstorg och mediastinum</b>                     |                                                                                                                                                                                                 |
| 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).                                                                                                  |
| <b>Magtarmkanalen</b>                                              |                                                                                                                                                                                                 |
| Mycket vanliga:                                                    | Buksmärta, illamående.                                                                                                                                                                          |
| Vanliga:                                                           | Gastrointestinal blödning, diarré, dyspepsi, gastroesofagal reflux, förstoppning.                                                                                                               |
| Mindre vanliga:                                                    | Tarmperforation, tarmstenos, divertikulit, pankreatit, keilit.                                                                                                                                  |
| <b>Lever och gallvägar</b>                                         |                                                                                                                                                                                                 |
| Vanliga:                                                           | Onormal leverfunktion, förhöjda transaminasvärden.                                                                                                                                              |
| Mindre vanliga:                                                    | Hepatit, hepatocellulär skada, kolecystit.                                                                                                                                                      |
| Sällsynta:                                                         | Autoimmun hepatit, gulsot.                                                                                                                                                                      |
| Ingen känd frekvens:                                               | Leversvikt.                                                                                                                                                                                     |
| <b>Hud och subkutan vävnad</b>                                     |                                                                                                                                                                                                 |
| Vanliga:                                                           | Nyttillkommen eller förvärrad psoriasis, inklusive pustulös psoriasis (företträdesvis 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.                                                                                                                                                          |
| <b>Muskuloskeletala systemet och bindväv</b>                       |                                                                                                                                                                                                 |
| Vanliga:                                                           | Artralgi, myalgi, ryggvärk.                                                                                                                                                                     |
| <b>Njurar och urinvägar</b>                                        |                                                                                                                                                                                                 |
| Vanliga:                                                           | Urinvägsinfektion.                                                                                                                                                                              |
| Mindre vanliga:                                                    | Pyelonefrit.                                                                                                                                                                                    |
| <b>Reproduktionsorgan och bröstkörtel</b>                          |                                                                                                                                                                                                 |
| Mindre vanliga:                                                    | Vaginit.                                                                                                                                                                                        |
| <b>Allmänna symtom och/eller symtom vid administreringsstället</b> |                                                                                                                                                                                                 |
| Mycket vanliga:                                                    | Infusionsrelaterad reaktion, smärta.                                                                                                                                                            |

|                       |                                                                                      |
|-----------------------|--------------------------------------------------------------------------------------|
| Vanliga:              | Smärta i bröstkorgen, trötthet, feber, reaktion vid injektionsstället, frossa, ödem. |
| Mindre vanliga:       | Försämrad läkning.                                                                   |
| Sällsynta:            | Granulomatösa förändringar.                                                          |
| <b>Undersökningar</b> |                                                                                      |
| Mindre vanliga:       | Autoantikropp positiv.                                                               |
| Sällsynta:            | Komplementfaktorabnormalitet.                                                        |

\* inklusive bovin tuberkulos (disseminerad BCG-infektion), se avsnitt Varningar och försiktighet

## 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 Varningar och försiktighet). 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 arytmier har rapporterats, några i tidsmässigt nära samband med infusion av infliximab, cerebrovasculära 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 Varningar och försiktighet).

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 samtliga immunmodulerande medel utvecklade ca 28 % antikroppar mot infliximab (se avsnitt Varningar och försiktighet: "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 Varningar och försiktighet).

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 Varningar och försiktighet).

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 Varningar och försiktighet).

### **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 Varningar och försiktighet).

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 Varningar och försiktighet).

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

### **Hjärtsvikt**

I en fas II-studie med syfte att utvärdera infliximab vid hjärtsvikt 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  $\leq 35$  %) 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 hjärtsjukdom. 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  $\geq 5 \times$  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 Varningar och försiktighet).

**Tabell 2**

**Andel patienter med förhöjd ALAT-aktivitet i kliniska studier**

| Indikation                    | Antal patienter <sup>3</sup> |            | Medianuppföljning (vkr) <sup>4</sup> |            | $\geq 3 \times \text{ÖNG}$ |            | $\geq 5 \times \text{ÖNG}$ |            |
|-------------------------------|------------------------------|------------|--------------------------------------|------------|----------------------------|------------|----------------------------|------------|
|                               | placebo                      | infliximab | placebo                              | infliximab | placebo                    | infliximab | placebo                    | infliximab |
| Reumatoid artrit <sup>1</sup> | 375                          | 1087       | 58,1                                 | 58,3       | 3,2 %                      | 3,9 %      | 0,8 %                      | 0,9 %      |
| Crohns sjukdom <sup>2</sup>   | 324                          | 1034       | 53,7                                 | 54,0       | 2,2 %                      | 4,9 %      | 0,0 %                      | 1,5 %      |
| Pediatrik 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 %      |
| Pediatrik 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 Varningar och försiktighet).

## **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 Varningar och försiktighet).

#### *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 Varningar och försiktighet).

### ***Pediatriska patienter med Crohns sjukdom***

I REACH-studien (se avsnitt Farmakodynamik) 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%), dock har orsakssamband 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.

### ***Pediatrika patienter med ulcerös kolit***

Biverkningarna som rapporterades i studien vid pediatrik 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.

### ***Immunogenicitet***

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 pediatrik 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***

Spontan rapporterade allvarliga biverkningar under marknadsföringen med infliximab hos den pediatrika populationen har innefattat maligniteter såsom hepatosplenärt T-cellslymfom, övergående förändringar av leverenzym, lupusliknande syndrom och positiva autoantikroppar (se avsnitt Varningar och försiktighet och Biverkningar).

### ***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 Varningar och försiktighet).

### 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.

### 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 till Läkemedelsverket, men alla kan rapportera misstänkta biverkningar till Läkemedelsverket, [www.lakemedelsverket.se](http://www.lakemedelsverket.se). Postadress

Läkemedelsverket  
Box 26  
751 03 Uppsala

## Överdoser

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

## Farmakodynamik

Remsima 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  $\text{TNF}_\alpha$ , men inte till lymfotoxin  $\alpha$  ( $\text{TNF}_\beta$ ).

### Farmakodynamisk effekt

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

Förhöjda koncentrationer av  $\text{TNF}_\alpha$  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

infiximab i minskning av epidermal inflammation och normalisering av keratinocytdifferentieringen i psoriasisplacken. För psoriasisartrit minskar korttidsbehandling med infiximab antalet T-celler och blodkärl i synovium och psoriatiska huden.

Histologisk undersökning av kolonbiopsier som tagits före samt 4 veckor efter administrering av infiximab, påvisade en avsevärd minskning av detekterbart  $\text{TNF}_\alpha$ . Behandling med infiximab 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 infiximab, även om förändringar beträffande lymfocyter, monocyter och neutrofiler återspeglade förändringar mot normalområdet. Mononukleära celler i perifert blod (PBMC) hos patienter behandlade med infiximab visade oförminskat proliferativt svar på stimuli jämfört med icke-behandlade patienter och inga väsentliga förändringar i cytokinproduktionen från stimulerade PBMC observerades efter behandling med infiximab. Analys av mononukleära celler i lamina propria på biopsier tagna från tarmmukosa, visade att behandling med infiximab ledde till en minskning av antalet celler med förmåga att uttrycka  $\text{TNF}_\alpha$  och interferon $\gamma$ . Ytterligare histologiska studier visade att behandling med infiximab minskar infiltrationen av inflammatoriska celler till drabbade delar av tarmen samt närvaron av inflammationsmarkörer vid dessa ställen. Endoskopiska studier av tarmslemhinnan har påvisat slemhinne-läkning hos patienter behandlade med infiximab.

## Klinisk effekt och säkerhet

### *Vuxna med reumatoid artrit*

Effekten med infiximab utvärderades i två randomiserade, dubbelblinda, pivotala multicenterstudier: ATTRACT och ASPIRE. I båda studierna var samtidig användning av stabila doser av folsyra, orala kortikosteroider ( $\leq 10$  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 (erosion er 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, infiximab 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 infiximabgrupper efter 30 och 54 veckor jämfört med enbart metotrexat.

En reducerad progressionstakt av strukturell ledskada (erosion er och reduktion av ledspringor) sågs hos alla infiximabgrupper 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 <sup>b</sup>  |                          |                           |                           |                                 |
|--------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|-----------------------|--------------------------|--------------------------|---------------------------|---------------------------|---------------------------------|
|                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                          | Kontroll <sup>a</sup> | 3 mg/kg<br>var 8:e vecka | 3 mg/kg<br>var 4:e vecka | 10 mg/kg<br>var 8:e vecka | 10 mg/kg<br>var 4:e vecka | Alla infliximab<br><sup>b</sup> |
| Patienter med ACR20 svar/<br>Utvärderade patienter (%) <sup>c</sup>                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                      | 15/88 (17%)           | 36/86 (42%)              | 41/86 (48%)              | 51/87 (59%)               | 48/81 (59%)               | 176/340 (52%)                   |
|                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                          |                       |                          |                          |                           |                           |                                 |
| Total poäng <sup>d</sup> (van der Heijde-modifierade "Sharp score")                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                      |                       |                          |                          |                           |                           |                                 |
| Ändring från utgångsvärdet<br>(Medel ± SD <sup>c</sup> )                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                 | 7,0 ± 10,3            | 1,3 ± 6,0                | 1,6 ± 8,5                | 0,2 ± 3,6                 | -0,7 ± 3,8                | 0,6 ± 5,9                       |
| Median <sup>c</sup><br>(Interquartile range)                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                             | 4,0<br>(0,5;9,7)      | 0,5<br>(-1,5;3,0)        | 0,1<br>(-2,5;3,0)        | 0,5<br>(-1,5;2,0)         | -0,5<br>(-3,0;1,5)        | 0,0<br>(-1,8;2,0)               |
| Patienter utan försämring/utvärderade patienter (%) <sup>c</sup>                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                         | 13/64 (20%)           | 34/71 (48%)              | 35/71 (49%)              | 37/77 (48%)               | 44/66 (67%)               | 150/285 (53%)                   |
|                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                          |                       |                          |                          |                           |                           |                                 |
| HAQ förändring från utgångsvärdet över tiden <sup>e</sup> (utvärderade patienter)                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                        | 87                    | 86                       | 85                       | 87                        | 81                        | 339                             |
| Medel ± SD <sup>c</sup>                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                  | 0,2 ± 0,3             | 0,4 ± 0,3                | 0,5 ± 0,4                | 0,5 ± 0,5                 | 0,4 ± 0,4                 | 0,4 ± 0,4                       |
| <sup>a</sup> 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.<br><sup>b</sup> alla infliximabdoser givna i kombination med metotrexat och folsyra, där vissa stod på kortikosteroider och/eller NSAID<br><sup>c</sup> p < 0,001, för varje grupp behandlad med infliximab jämfört med kontroll<br><sup>d</sup> högre värden indikerar mer ledskada.<br><sup>e</sup> HAQ = Health Assessment Questionnaire; högre värden anger mindre funktionsnedsättning. |                       |                          |                          |                           |                           |                                 |

I ASPIRE-studien utvärderades svaret efter 54 veckor hos 1 004 metotrexatnaiva patienter med tidig ( $\leq 3$  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 leddskada 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 $\pm$ SD <sup>a</sup>                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                            | 24,8 $\pm$ 59,7 | 37,3 $\pm$ 52,8  | 42,0 $\pm$ 47,3 | 39,6 $\pm$ 50,1 |
| Förändring från utgångsvärdet i totalt van der Heijde-modifierade "Sharp score" <sup>b</sup>                                                                                                                                                                                                                                                                           |                 |                  |                 |                 |
| Medel $\pm$ SD <sup>a</sup>                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                            | 3,70 $\pm$ 9,61 | 0,42 $\pm$ 5,82  | 0,51 $\pm$ 5,55 | 0,46 $\pm$ 5,68 |
| Median                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                 | 0,43            | 0,00             | 0,00            | 0,00            |
| HAQ förbättring från utgångsvärdet i genomsnitt över tiden från vecka 30 till vecka 54 <sup>c</sup>                                                                                                                                                                                                                                                                    |                 |                  |                 |                 |
| Medel $\pm$ SD <sup>d</sup>                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                            | 0,68 $\pm$ 0,63 | 0,80 $\pm$ 0,65  | 0,88 $\pm$ 0,65 | 0,84 $\pm$ 0,65 |
| <sup>a</sup> p < 0,001, för varje behandlingsgrupp infliximab jämfört med kontroll.<br><sup>b</sup> större värden anger mer leddskada.<br><sup>c</sup> HAQ = Health Assessment Questionnaire; högre värden anger mindre funktionsnedsättning.<br><sup>d</sup> p = 0,030 och < 0,001 för behandlingsgrupperna med 3 mg/kg respektive 6 mg/kg jämfört med placebo + MTX. |                 |                  |                 |                 |

Data som stöder dositering 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 dositera med ökning på 1,5 mg/kg från 3 upp till 9 mg/kg. Majoriteten av dessa patienter (67 %) behövde ingen dositering. Av de patienter som behövde dositering erhöill 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)  $\geq 220 \leq 400$ ) 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  $\geq 70$  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  $\geq 220 \leq 400$ ) 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 Indikationer). 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<br>(n=110) | Infliximab<br>underhålls-behandling<br>5 mg/kg | Infliximab<br>underhålls-behandling<br>10 mg/kg |

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

<sup>a</sup> Reduktion av CDAI  $\geq 25$  % och  $\geq 70$  poäng.

<sup>b</sup> 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  $\geq 220 \leq 450$ ) 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**

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

\* 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  $\geq 50$  % 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<br>underhålls-behandling<br>(n=99) | Infliximab<br>underhålls-behandling<br>(5 mg/kg)<br>(n=96) | p-värde |
| Mediantid till<br>behandlingssvikt till och<br>med vecka 54 | 14 veckor                                  | > 40 veckor                                                | < 0,001 |
| <b>Vecka 54</b>                                             |                                            |                                                            |         |
| Fistelsvar (%) <sup>a</sup>                                 | 23,5                                       | 46,2                                                       | 0,001   |
| Fullständigt fistelsvar (%) <sup>b</sup>                    | 19,4                                       | 36,3                                                       | 0,009   |

<sup>a</sup> En  $\geq 50$  % reduktion från baseline i antal dränerade fistlar under en period på  $\geq 4$  veckor

<sup>b</sup> 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  $\geq 2$ ) 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 slemhinne-läkning 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        |

|                                                                              |        | Infliximab |        |        |
|------------------------------------------------------------------------------|--------|------------|--------|--------|
| Procent patienter med kliniskt svar och med kvarstående kliniskt svar        |        |            |        |        |
| Kliniskt svar vecka 8 <sup>a</sup>                                           | 33,2 % | 66,9 %     | 65,3 % | 66,1 % |
| Kliniskt svar vecka 30 <sup>a</sup>                                          | 27,9 % | 49,6 %     | 55,4 % | 52,5 % |
| Kvarstående svar (kliniskt svar vid både vecka 8 och vecka 30) <sup>a</sup>  | 19,3 % | 45,0 %     | 49,6 % | 47,3 % |
| Procent patienter med klinisk remission och kvarstående remission            |        |            |        |        |
| Klinisk remission vecka 8 <sup>a</sup>                                       | 10,2 % | 36,4 %     | 29,8 % | 33,1 % |
| Klinisk remission vecka 30 <sup>a</sup>                                      | 13,1 % | 29,8 %     | 36,4 % | 33,1 % |
| Kvarstående remission (remission vid både vecka 8 och vecka 30) <sup>a</sup> | 5,3 %  | 19,0 %     | 24,4 % | 21,7 % |
| Procent patienter med slemhinneläkning                                       |        |            |        |        |
| Slemhinneläkning vecka 8 <sup>a</sup>                                        | 32,4 % | 61,2 %     | 60,3 % | 60,7 % |
| Slemhinneläkning vecka 30 <sup>a</sup>                                       | 27,5 % | 48,3 %     | 52,9 % | 50,6 % |

<sup>a</sup> 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≤ 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 placebogrupper (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 placebogrupper (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  $\geq 4$  och spinalsmärta  $\geq 4$  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  $\geq 3$  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 placebogrupper 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 placebogrupper 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 ( $\geq 5$  svullna leder och  $\geq 5$  ömma leder). 46 % av patienterna fortsatte med fasta doser av metotrexat ( $\leq 25$  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 <sup>a</sup>      | 100                | 100                   | 100                   |
| ACR svar (% patienter)               |                    |                       |                       |                    |                       |                       |
| N                                    | 52                 | 52                    | 78                    | 100                | 100                   | 100                   |
| ACR 20-svar <sup>*</sup>             | 5(10 %)            | 34 (65 %)             | 48 (62 %)             | 16 (16 %)          | 54 (54 %)             | 53 (53 %)             |
| ACR 50-svar <sup>*</sup>             | 0(0 %)             | 24 (46 %)             | 35 (45 %)             | 4 (4 %)            | 41(41 %)              | 33 (33 %)             |
| ACR 70-svar <sup>*</sup>             | 0(0 %)             | 15 (29 %)             | 27 (35 %)             | 2 (2 %)            | 27 (27 %)             | 20 (20 %)             |
| PASI-svar (% patienter) <sup>b</sup> |                    |                       |                       | 87                 | 83                    | 82                    |
| N                                    |                    |                       |                       |                    |                       |                       |
| PASI 75-svar <sup>**</sup>           |                    |                       |                       | 1 (1 %)            | 50 (60 %)             | 40 (48,8 %)           |

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

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

<sup>b</sup> Baserad på patienter med PASI  $\geq 2,5$  vid baseline för IMPACT och patienter med  $\geq 3$  % BSA psoriasishud involverad vid baseline för IMPACT 2

<sup>\*\*</sup> 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 progressionstakten av perifer ledskada jämfört med placebobehandling för primär endpoint vecka 24 mätt som förändring från baseline som totalt modifierat vdH-S-värde (medelvärde  $\pm$ SD var  $0,82 \pm 2,62$  i placebogrupper jämfört med  $-0,70 \pm 2,53$  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]  $\geq 10\%$  och Psoriasis Area and Severity Index [PASI] värde  $\geq 12$ ). Primära effektmått i båda studierna var det procentuella antalet patienter som uppnådde  $\geq 75\%$  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  $\geq 3$  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 placebogruppern ( $p < 0,001$ ). 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 placebogruppern och fram till vecka 46 i infliximabgruppen. Vid vecka 24 gick placebogruppern 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<br>5 mg/kg<br>(vid vecka 24) | Infliximab<br>5 mg/kg        |
|---------------------------------------------|---------------------------------------------------|------------------------------|
| <b>Vecka 10</b>                             |                                                   |                              |
| N                                           | 77                                                | 301                          |
| ≥ 90 % förbättring                          | 1 (1,3 %)                                         | 172 (57,1 %) <sup>a</sup>    |
| ≥ 75 % förbättring                          | 2 (2,6 %)                                         | 242 (80,4 %) <sup>a</sup>    |
| ≥ 50 % förbättring                          | 6 (7,8 %)                                         | 274 (91,0 %)                 |
| PGA utläkt (0) eller minimal (1)            | 3 (3,9 %)                                         | 242 (82,9 %) <sup>ab</sup>   |
| PGA utläkt (0), minimal (1), eller mild (2) | 14 (18,2 %)                                       | 275 (94,2 %) <sup>ab</sup>   |
| <b>Vecka 24</b>                             |                                                   |                              |
| N                                           | 77                                                | 276                          |
| ≥ 90 % förbättring                          | 1 (1,3 %)                                         | 161 (58,3 %) <sup>a</sup>    |
| ≥ 75 % förbättring                          | 3 (3,9 %)                                         | 227 (82,2 %) <sup>a</sup>    |
| ≥ 50 % förbättring                          | 5 (6,5 %)                                         | 248 (89,9 %)                 |
| PGA utläkt (0) eller minimal (1)            | 2 (2,6 %)                                         | 203 (73,6 %) <sup>a</sup>    |
| PGA utläkt (0), minimal (1), eller mild (2) | 15 (19,5 %)                                       | 246 (89,1 %) <sup>a</sup>    |
| <b>Vecka 50</b>                             |                                                   |                              |
| 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 %)                 |
| <b>Alla naglar utläkta <sup>c</sup></b>     |                                                   |                              |
| Vecka 10                                    | 1/65 (1,5 %)                                      | 16/235 (6,8 %)               |
| Vecka 24                                    | 3/65 (4,6 %)                                      | 58/223 (26,0 %) <sup>a</sup> |
| Vecka 50                                    | 27/64 (42,2 %)                                    | 92/226 (40,7 %)              |

<sup>a</sup> p < 0,001, för varje infliximab behandlingsgrupp jämfört med kontroll

<sup>b</sup> n=292

<sup>c</sup> Analysen gjordes på personer med nagelsoriasis vid baseline (81,8 % av personerna). Genomsnittliga NAPSİ-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).

#### Pediatrik population

*Pediatrik 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 pediatrikt CDAl på 40; pediatrikt 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 trettiofå (32) utvärderingsbara pediatrika 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.

#### *Pediatrik 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 pediatrika 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  $\geq 2$ ) 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 pediatriiska populationer

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

## Farmakokinetik

Intravenösa engångsinfusioner på 1, 3, 5, 10 eller 20 mg/kg infliximab resulterade i dosproportionella öknings 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.

### *Pediatriisk population*

Populationsfarmakokinetisk analys baserad på data från patienter med ulcerös kolit (N=60), Crohns sjukdom (N=112), juvenil reumatoid artrit (N=117) och Kawasaki 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, AUCss) hos pediatriiska patienter 6 till 17 år ungefär 20 % lägre än den förutsagda median steady-state exponeringen för läkemedlet hos vuxna. Median-AUCss hos pediatriiska 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.

## Prekliniska uppgifter

Infliximab korsreagerar inte med  $TNF_{\alpha}$  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- $TNF_{\alpha}$  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- $TNF_{\alpha}$  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  $\text{TNF}_\alpha$  visade ingen ökning av tumörer när de utsattes för kända tumör initiatorer och/eller promotorer.

## Innehåll

### Kvalitativ och kvantitativ sammansättning

En injektionsflaska innehåller 100 mg 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 Förteckning över hjälpämnen.

### Förteckning över hjälpämnen

Sackaros

Polysorbat 80

Natriumdivätefosfatmonohydrat

Dinatriumfosfatdihydrat.

## Blandbarhet

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

## Miljöpåverkan

### *Infliximab*

Miljörisk: Användning av aminosyror, proteiner och peptider bedöms inte medföra någon miljöpåverkan.

### Detaljerad miljöinformation

Enligt den europeiska läkemedelsmyndigheten EMA:s riktlinjer för miljörisk-bedömningar av läkemedelssubstanser (EMA/CHMP/SWP/4447/00), är vitaminer, elektrolyter, aminosyror, peptider, proteiner, kolhydrater, lipider, vacciner och växtbaserade läkemedel undantagna då de inte bedöms medföra någon betydande risk för miljön.

## Hållbarhet, förvaring och hantering

### Hållbarhet

#### *Före beredning:*

5 år vid 2°C – 8°C.

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

#### *Efter beredning och spädning:*

Den utspädda lösningen har visat sig förbli kemiskt och fysikaliskt stabil i upp till 28 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 betingelser.

### **Särskilda förvaringsanvisningar**

Förvaras i kylskåp (2°C - 8°C).

För förvaringsanvisningar vid högst 25°C före beredning av läkemedlet, se avsnitt Hantering, hållbarhet och förvaring.

Förvaringsanvisningar för läkemedlet efter beredning finns i avsnitt Hantering, hållbarhet och förvaring.

### **Särskilda anvisningar för destruktion**

1. Dosen och antalet Remsima injektionsflaskor måste beräknas. Varje injektionsflaska Remsima innehåller 100 mg infliximab. Den totala volym beredd Remsima-lösning som krävs måste beräknas.
2. Varje Remsima 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 Remsima-lösning ska spädas till 250 ml med natriumklorid infusionsvätska 9 mg/ml (0,9 %). Späd inte Remsima-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 Remsima-lösningen ur en 250-ml glasflaska eller infusionspåse. Den volym som krävs av beredd Remsima-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, 1000 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 Remsima som bereds i infusionspåse.
4. Infusionsvätskan måste administreras under en period av minst den infusionstid som rekommenderas (se avsnitt Dosering). Endast ett infusionsset med ett inbyggt, sterilt, icke-pyrogen 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 betingelser (se avsnitt Hantering, hållbarhet och förvaring ovan). Eventuell överbliven infusionsvätska ska inte sparas för återanvändning.

5. Remsima 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.

## Förpackningsinformation

*Pulver till koncentrat till infusionsvätska, lösning 100 mg Vitt pulver.*

1 styck injektionsflaska, 2859:50, F

3 x 1 styck injektionsflaska, 8487:79, F

Följande produkter har även paralleldistribuerade förpackningar:

Pulver till koncentrat till infusionsvätska, lösning 100 mg