

Remsima

R_x (F)

Celltrion Healthcare

Injektionsvätska, lösning i förfylld injektionspenna 120 mg
(Klar till opaliserande, färglös till ljust brun lösning.)

Farmakoterapeutisk grupp: immunsuppressiva medel,
TNF- α -hämmare, ATC-kod: L04AB02 Remsima tillhör gruppen
"biosimilars".

Aktiv substans:

Infliximab

ATC-kod:

L04AB02

Läkemedel från Celltrion Healthcare omfattas av
Läkemedelsförsäkringen.

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

Subventioneras för indikationerna Crohns sjukdom, fistulerande Crohns sjukdom och ulcerös kolit och då endast för patienter där behandling med annan TNF-hämmare gett otillräcklig effekt eller inte är lämplig.

Texten är baserad på produktresumé: 26.07.2024.

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 ledskada påvisats, mätt med röntgen (se avsnitt Farmakodynamik).

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).

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.

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 Innehåll.

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 tillstånd som Remsima är indicerat för. Patienter som behandlas med Remsima ska förses med bipacksedeln och patientkortet. Bruksanvisning återfinns i bipacksedeln.

För efterföljande injektioner och efter adekvat utbildning i subkutan injektionsteknik kan patienter injicera sig själva med Remsima om läkaren bedömer det som lämpligt och med medicinsk uppföljning vid behov. Patientens lämplighet för subkutan användning i hemmet ska bedömas och patienten ska uppmanas att informera sjukvårdspersonalen innan nästa dos administreras om han/hon upplever symtom på en allergisk reaktion. Patienter ska omedelbart söka läkarvård om de utvecklar symtom på allvarliga allergiska reaktioner (se avsnitt Varningar och försiktighet).

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 (≥ 18 år)

Reumatoid artrit

Behandling med den subkutana formuleringen av Remsima ska påbörjas med laddningsdoser av infliximab som kan vara intravenösa eller subkutana. Då subkutan laddning används ska Remsima 120 mg ges som subkutan injektion följt av ytterligare subkutana injektioner 1, 2, 3 och 4 veckor efter den första injektion en och därefter en gång varannan vecka. Om intravenösa laddningsdoser av infliximab ges för att påbörja behandling ska 2 intravenösa infusioner infliximab 3 mg/kg ges med 2 veckorsmellanrum. Den första behandlingen med subkutant administrerad Remsima ska påbörjas som en underhållsbehandling 4 veckor efter den andra intravenösa administreringen. Den rekommenderade underhållsdosen för den subkutanaformuleringen av Remsima är 120 mg en gång varannan vecka.

Remsima måste ges samtidigt med metotrexat.

Tillgängliga data tyder på att det kliniska svaret vanligtvis uppnås inom 12 veckors behandling.

Fortsatt behandling ska noggrant övervägas igen hos patienter som inte har haft någon positiv effekt av behandlingen inom de första 12 veckorna av behandling (se avsnitt Farmakodynamik).

Måttlig till svår aktiv Crohns sjukdom

Behandling med subkutant administrerad Remsima ska påbörjas som en underhållsbehandling 4 veckor efter att den senaste administreringen av två intravenösa infusioner med infliximab 5 mg/kg har getts med 2 veckors mellanrum och ytterligare en intravenös infusion med 5 mg/kg kan ges 4 veckor efter den andra infusionen. Den rekommenderade dosen för den subkutana formuleringen av Remsima är 120 mg en gång varannan vecka.

Om en patient inte svarar efter laddningsdoserna av intravenöst infliximab 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.

De begränsade uppgifterna om patienter som initialt svarade på induktionsbehandlingen med infliximab men där svaret försvann tyder på att en del patienter kan återfå svaret vid stegvis dosökning.

Fistulerande, aktiv Crohns sjukdom

Remsima 120 mg ges som en subkutan injektion 4 veckor efter den senaste administreringen av två intravenösa infusioner av infliximab 5 mg/kg med 2 veckors mellanrum och ytterligare en intravenös infusion med 5 mg/kg kan ges 4 veckor efter den andra infusionen. Den rekommenderade dosen för den subkutana formuleringen av Remsima är 120 mg en gång varannan vecka. Om en patient inte svarar efter laddningsdoserna av intravenöst infliximab ska ingen ytterligare behandling med infliximab ges. Tillgängliga data stöder inte fortsatt behandling med infliximab hos patienter som inte svarar inom 14 veckor efter den initiala infusionen.

De begränsade uppgifterna om patienter som initialt svarade på induktionsbehandlingen med infliximab men där svaret försvann tyder på att en del patienter kan återfå svaret vid stegvis dosökning .

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

Behandling med subkutant administrerad Remsima ska påbörjas som en underhållsbehandling 4 veckor efter att den senaste administreringen av två intravenösa infusioner med infliximab 5 mg/kg har getts med 2 veckors mellanrum och ytterligare en intravenös infusion med 5 mg/kg kan ges 4 veckor efter den andra infusionen. Den rekommenderade dosen för den subkutana formuleringen av Remsima är 120 mg en gång varannan vecka. Tillgängliga data tyder på att det kliniska svaret vanligtvis uppnås inom 14 veckors behandling (se avsnitt Farmakodynamik). Fortsatt behandling ska noggrant övervägas hos patienter som inte har haft någon positiv effekt av behandlingen inom denna tidsperiod.

Ankyloserande spondylit

Behandling med subkutant administrerad Remsima ska påbörjas som en underhållsbehandling 4 veckor efter att den senaste administreringen av två intravenösa infusioner med infliximab 5 mg/kg har getts med 2 veckors mellanrum. Den rekommenderade dosen för den subkutana formuleringen av Remsima är 120 mg en gång varannan vecka. Om en patient inte svarar inom 6 veckor (dvs. 2 intravenösa infusioner) ska ingen ytterligare behandling med infliximab ges.

Psoriasisartrit

Behandling med subkutant administrerad Remsima ska påbörjas som en underhållsbehandling 4 veckor efter att den senaste administreringen av två intravenösa infusioner med infliximab 5 mg/kg har getts med 2 veckors mellanrum. Den rekommenderade

dosen för den subkutana formuleringen av Remsima är 120 mg en gång varannan vecka.

Psoriasis

Behandling med subkutant administrerad Remsima ska påbörjas som en underhållsbehandling 4 veckor efter att den senaste administreringen av två intravenösa infusioner med infliximab 5 mg/kg har getts med 2 veckors mellanrum. Den rekommenderade dosen för den subkutana formuleringen av Remsima är 120 mg en gång varannan vecka. Om en patient inte svarat efter 14 veckor (dvs. 2 intravenösa infusioner och 5 subkutana injektioner) ska ingen ytterligare behandling med infliximab ges.

Återinsatt behandling vid Crohns sjukdom och reumatoid artrit

Utifrån erfarenhet av intravenös användning av infliximab, om tecken och symtom på sjukdomen återkommer, kan återinsatt behandling med infliximab ges inom 16 veckor efter den senaste administreringen. I kliniska studier med intravenös användning av infliximab 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

Utifrån erfarenhet av intravenös användning av infliximab, har inte säkerhet och effekt av återinsatt behandling fastställts, annat än för administrering var 8:e vecka (se avsnitt Varningar och försiktighet och Biverkningar).

Återinsatt behandling vid ankyloserande spondylit

Utifrån erfarenhet av intravenös användning av infliximab, har inte säkerhet och effekt av återinsatt behandling fastställts, annat än för administrering var 6:e till 8:e vecka (se avsnitt Varningar och försiktighet och Biverkningar).

Återinsatt behandling vid psoriasisartrit Utifrån erfarenhet av intravenös användning av infliximab, har inte säkerhet och effekt av återinsatt behandling fastställts, annat än för administrering var 8:e vecka (se avsnitt Varningar och försiktighet och Biverkningar).

Återinsatt behandling vid psoriasis

Begränsad erfarenhet av återinsatt behandling med en engångsdos intravenös infliximab vid psoriasis, efter ett intervall på 20 veckor, tyder på minskad effekt och en högre frekvens av milda till måttliga infusionsreaktioner än vid den första inledande behandlingen (se avsnitt Farmakodynamik).

Begränsad erfarenhet av återinsatt intravenös behandling med infliximab vid sjukdomsskov, med en upprepad inledande behandling, tyder på en högre incidens av infusionsreaktioner, även allvarliga sådana, jämfört med underhållsbehandling var 8:e vecka med intravenöst infliximab (se avsnitt Biverkningar).

Återinsatt behandling gällande alla indikationer

Om underhållsbehandlingen avbryts och det finns behov av att påbörja behandlingen igen, rekommenderas inte en upprepad inledande behandling med intravenöst infliximab (se avsnitt Biverkningar). I denna situation, ska infliximab återupptas som en enkeldos intravenöst infliximab, som efter 4 veckor följs av en den rekommenderade underhållsdosen av subkutant infliximab som beskrivs ovan.

Byte till och från Remsima subkutan formulering gällande alla indikationer

Vid övergången från underhållsbehandling med den intravenösa formuleringen av infliximab till den subkutana formuleringen av Remsima kan den subkutana formuleringen administreras 8 veckor efter den senaste administreringen av intravenös infusion av infliximab.

Det finns otillräckligt med information avseende övergång till den subkutana formuleringen av Remsima hos patienter som fått intravenösa infusioner av infliximab som översteg 3 mg/kg för reumatoid artrit eller 5 mg/kg för Crohns sjukdom var 8:e vecka.

Information avseende patienters övergång från den subkutana formuleringen till den intravenösa formuleringen av Remsima saknas.

Glömd dos

Om patienten missar en injektion av den subkutana formuleringen av Remsima ska denne uppmanas att ta den missade dosen omedelbart om detta skulle inträffa inom 7 dagar från den missade dosen, och sedan fortsätta följa sitt ursprungligadoseringsschema. Om dosen är försenad med 8 eller fler dagar ska patienten uppmanas att hoppa över den missade dosen, vänta till sin nästa schemalagda dos, och därefter följa sitt ursprungliga doseringsschema.

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 med intravenösa formuleringar av infliximab och detsamma förväntas vid subkutan formulering. 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

Säkerhet och effekt av subkutan behandling med Remsima för barn under 18 års har ännu inte fastställts. Inga data finns tillgängliga. Därför rekommenderas subkutan användning av Remsima endast hos vuxna.

Administreringssätt

Remsima 120 mg injektionsvätska, lösning i förfylld spruta eller i förfylld penna, ska endast administreras genom subkutan injektion. Fullständiga anvisningar återfinns i bipacksedeln. Vid de två första intravenösa injektionerna kan patienterna 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). Läkaren ska säkerställa lämplig uppföljning av

patienterna för alla slags systemiska injektionsreaktioner och lokala reaktioner på injektionsstället när den första subkutana injektionen har administrerats.

Varningar och försiktighet

Spårbarhet

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

Systemisk injektionsreaktion/ lokal reaktion på injektionsstället/ överkänslighet Influximab har förknippats med systemiska injektionsreaktioner, inklusive anafylaktisk chock och fördröjda överkänslighetsreaktioner (se avsnitt Biverkningar).

Akuta reaktioner inklusive anafylaktiska reaktioner kan utvecklas under (inom sekunder) eller inom några timmar efter administrering av infliximab. Om dessa akuta reaktioner inträffar ska läkarvård sökas omedelbart. Av denna orsak måste de första intravenösa administreringarna äga rum där det finns omedelbar tillgång till akututrustning såsom adrenalin, antihistaminer, kortikosteroider och utrustning för att upprätthålla fria luftvägar. Patienterna kan förbehandlas med t.ex. ett antihistamin, hydrokortison och/eller paracetamol för att motverka milda och övergående reaktioner.

Lokala reaktioner på injektionsstället främst av lindrig till måttlig svårighetsgrad innefattade följande reaktioner som var begränsade till injektionsstället: erytem, smärta, pruritus, svullnad, förhårdnad, blåmärken, hematom, ödem, kyla, parestesi, blödning, irritation, utslag, sår, urtikaria, blåsor på injektionsstället och skov rapporterades sammanhånga med subkutan behandling med

influximab. De flesta av dessa reaktioner kan inträffa omedelbart eller inom 24 timmar efter en subkutan injektion. De flesta av dessa reaktioner upphörde spontant utan någon behandling.

Antikroppar mot influximab kan utvecklas och har förknippats med en ökad frekvens av infusionsreaktioner vid administrering genom intravenös infusion. En liten andel av infusionsreaktionerna var allvarliga allergiska reaktioner. Ett samband mellan utvecklingen av antikroppar mot influximab och minskad varaktighet av svar har också observerats vid administrering genom intravenös infusion. Samtidig administrering av immunmodulerande medel har förknippats med lägre incidens av antikroppar mot influximab och vid administrering genom intravenös infusion, 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 influximab, löper större risk för att utveckla dessa antikroppar. Antikroppar mot influximab kan inte alltid detekteras i serumprover. Om allvarliga reaktioner uppstår, måste symptomatisk behandling ges och ytterligare influximab 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 influximab-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 symptom 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 α (tumörnekrosfaktor alfa) medierar inflammation och modulerar det cellulära immunsvaret. Experimentella data visar att TNF α är nödvändig för att motverka intracellulära infektioner. Klinisk erfarenhet visar att infektionsförsvaret är nedsatt hos en del patienter behandlade med infliximab.

Det bör noteras att hämning av TNF α kan maskera symtom på infektion såsom feber. Det är mycket viktigt att tidigt upptäcka allvarliga infektioner med atypisk klinisk bild och sällsynta och ovanliga infektioner med typisk klinisk bild för att minimera tid till diagnos och behandling. Patienter som tar TNF-hämmare är mer mottagliga för allvarliga infektioner.

Tuberkulos, bakteriella infektioner, inklusive sepsis och pneumoni, invasiv svamp, virus och andra opportunistiska infektioner har

observerats hos patienter behandlade med infliximab. En del av dessa infektioner har haft dödlig utgång; de vanligast rapporterade opportunistiska infektionerna med en mortalitet på > 5 % omfattar pneumocystisinfektion, candidiasis, listerios och aspergillos.

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

Tuberkulos

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

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

Förskrivare påminns om risken för falskt negativa resultat av tuberkulinprov, speciellt hos svårt sjuka eller immunsupprimerade patienter.

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

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

Om inaktiv ("latent") tuberkulos diagnostiseras måste behandling av latent tuberkulos startas med antituberkulosbehandling 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/viktminskning, subfebrilitet) under eller efter infliximab-behandling.

Invasiva svampsjukdomar

Hos patienter som behandlas med infliximab bör en invasiv svampsjukdom såsom aspergillos, candidiasis, pneumocystos, 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 antigeneller 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)-reaktivering

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

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

Lever- och gallvägsbiverkningar

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

med etanercept enbart. På grund av arten av biverkningarna som setts med kombinationsbehandlingen av etanercept och anakinra, kan liknande toxicitet också uppkomma av kombinationen med anakinra och andra TNF α -hämmande medel. Kombinationen med infliximab och anakinra rekommenderas därför inte.

Samtidig behandling med TNF-alfa hämmare och abatacept

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

Samtidig behandling med andra biologiska läkemedel

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

Byte mellan biologiska DMARD-läkemedel

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

Vaccinationer

Det rekommenderas att patienter, om möjligt, uppdateras med alla vaccinationer i överensstämmelse med gällande vaccinationsriktlinjer innan behandling med Remsima startas.

Patienter på infliximab kan få samtidiga vaccinationer, förutom levande vacciner (se avsnitt Interaktioner och Graviditet).

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 er, 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.

Spädbarnsexponering in utero

Hos spädbarn som exponerats in utero för infliximab, har dödsfall rapporterats på grund av disseminerad Bacillus Calmette Guérin (BCG)-infektion efter administrering av BCG-vaccin efter födseln. En väntetid på tolv månader efter födseln rekommenderas innan administrering av levande vacciner till spädbarn som exponerats in utero för infliximab. Om serumnivåerna av infliximab hos

spädbarnet är omätbara eller om administreringen av infliximab var begränsad till graviditetens första trimester kan administrering av ett levande vaccin övervägas vid en tidigare tidpunkt om det finns en tydlig klinisk fördel för det enskilda barnet (se avsnitt Graviditet).

Spädbarnsexponering via bröstmjök

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

Antimikrobiella medel

Annan användning av terapeutiska mikrobiella medel så som levande försvagade bakterier (t.ex. BCGinstillation 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 α orsakad av anti-TNF-behandling kan initiera en autoimmun process. Om en patient utvecklar ett lupusliknande syndrom efter behandling med infliximab och har antikroppar mot dubbelsträngat DNA, får fortsatt behandling med infliximab ej ges (se avsnitt 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.

Även om subkutan administrering inte är indicerat för barn under 18 år, bör det påpekas att maligniteter, i vissa fall dödliga, har rapporterats under marknadsföringen, 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 malignitet er 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 mångårig ulcerös kolit eller primär skleroserande kolangit) eller som tidigare har en anamnes av dysplasi eller kolonkarcinom, ska kontrolleras för dysplasi regelbundet före behandlingen och under sitt sjukdomsförlopp. Denna utredning ska inkludera koloskopi 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

influximab, ska risken och nyttan av fortsatt behandling för den enskilda patienten noggrant värderas av läkaren.

Hjärtsvikt

Influximab ska användas med försiktighet hos patienter med mild hjärtsvikt (NYHA klass I/II). Patienter ska övervakas noggrant och influximab 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 influximab. 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 influximab ska övervägas hos patienter med bekräftade signifikanta hematologiska abnormiteter.

Övrigt

Det finns begränsad erfarenhet av säkerhet vid behandling med influximab hos patienter som genomgått kirurgiska ingrepp, inklusive artroplastik. Den långa halveringstiden av influximab ska beaktas om ett kirurgiskt ingrepp planeras. En patient som kräver kirurgi och som står på influximab 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 influximab 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).

Natrium och Sorbitol

Remsima innehåller mindre än 1 mmol (23 mg) natrium per dosenheter, d.v.s. är näst intill "natriumfritt" och 45 mg sorbitol per 1 ml (i varje 120 mg dos).

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 12 månader efter födseln. Om serumnivåerna av infliximab hos spädbarnet är omätbara eller om administreringen av infliximab var begränsad till graviditetens första trimester kan administrering av ett levande vaccin övervägas vid en tidigare tidpunkt om det finns en tydlig klinisk fördel för det enskilda barnet (se avsnitt Varningar och försiktighet).

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

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-värde) 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 $\text{TNF}\alpha$, 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- $\text{TNF}\alpha$ 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 12 månader efter födseln. Efter exponering in utero för infliximab kan spädbarn löpa en ökad risk för infektion, inklusive allvarlig disseminerad infektion som kan bli livshotande. Administrering av levande vacciner (t ex BCG-vaccin) till spädbarn som exponerats för infliximab in utero rekommenderas inte under 12 månader efter födseln (se avsnitt Varningar och försiktighet och Interaktioner). Om serumnivåerna av infliximab hos spädbarnet är omätbara eller om administreringen av infliximab var begränsad till graviditetens första trimester kan administrering av ett levande vaccin övervägas vid en tidigare tidpunkt om det finns en tydlig klinisk fördel för det enskilda barnet. Fall av agranulocytos har också rapporterats (se avsnitt Biverkningar).

Amning

Amning

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

Fertilitet

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 av infliximab 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, sarkoidos/sarkoidlik reaktion, intestinal eller perianal abscess (vid Crohns sjukdom) och allvarliga infusionsreaktioner (se avsnitt Varningar och försiktighet).

Säkerhetsprofilen för den subkutana formuleringen av Remsima hos patienter med aktiv reumatoid artrit (som utvärderats hos 168 patienter i gruppen med subkutan infliximab respektive 175 patienter i gruppen med intravenös infliximab), aktiv Crohns sjukdom (som utvärderats hos 59 patienter i gruppen med

subkutan infliximab respektive 38 patienter i gruppen med intravenös infliximab) och patienter med aktiv ulcerös kolit (som utvärderats hos 38 patienter i gruppen som fick subkutan infliximab respektive 40 patienter i gruppen som fick intravenös infliximab) var övergripande likvärdig med säkerhetsprofilen för den intravenösa formuleringen.

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.

Tabellrubrik: Tabell 1 Biverkningar från intravenös infliximab i kliniska studier och under marknadsföring

Infektioner och infestationer:	
Mycket vanliga	Virusinfektion (t.ex. influensa, herpes virusinfektion).
Vanliga	Bakteriella infektioner (t.ex. sepsis, cellulit, abscess).
Mindre vanliga	Tuberkulos, svampinfektion (t.ex. candidiasis, onykomykos).
Sällsynta	Meningit, opportunistiska infektioner (såsom invasiva svampinfektioner)

	[pneumocystisinfektion, histoplasmos, aspergillos, koccidioidomykos, kryptokockos, blastomykos] bakteriella infektioner [atypisk mykobakteriell, listerios, salmonellos] och virusinfektioner [cytomegalovirus]), parasitinfektioner, hepatit B-reakivering
Ingen känd frekvens	Genombrottsinfektion efter vaccination (efter exponering in utero för infliximab)*.
Neoplasier; benigna, maligna och ospecificerade (samt cystor och polyper):	
Sällsynta	Lymfom, non-Hodgkins lymfom, Hodgkins sjukdom, leukemi, melanom, cervixcancer.
Ingen känd frekvens	Hepatosplenärt T-cellslymfom (huvudsakligen hos ungdomar och yngre vuxna män med Crohns sjukdom och ulcerös kolit), Merkelcellskarcinom, Kaposis sarkom.
Blodet och lymfsystemet:	
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.
Immunsystemet:	
Vanliga	Allergiskt andningssymtom.
Mindre vanliga	Anafylaktisk reaktion, lupusliknande syndrom, serumsjuka eller reaktion liknande serumsjuka.
Sällsynta	Anafylaktisk chock, sarkoidlik reaktion.
Metabolism och nutrition:	
Mindre vanliga	Dyslipidemi.
Psykiska störningar	
Vanliga	Depression, insomni.
Mindre vanliga	Amnesi, agitation, förvirring, somnolens, nervositet.
Sällsynta	Apati.
Centrala och perifera nervsystemet:	
Mycket vanliga	Huvudvärk.
Vanliga	Svindel, yrsel, hypestesi, parestesi.
Mindre vanliga	Krampanfall, neuropati.
Sällsynta	

	Transversell myelit, demyeliniserande störningar i CNS (multipelskleroslik sjukdom och optisk neurit), perifera demyeliniserande störningar (såsom Guillain-Barrés syndrom kronisk inflammatorisk demyeliniserande polyneuropati och multifokal motorisk neuropati).
Ingen känd frekvens	Cerebrovaskulära händelser i tidsmässigt nära samband med infusion.
Ögön:	
Vanliga	Konjunktivit.
Mindre vanliga	Keratit, periorbitalt ödem, hordeolum.
Sällsynta	Endoftalmit.
Ingen känd frekvens	Övergående synbortfall som inträffar under eller inom 2 timmar efter infusion.
Hjärtat:	
Vanliga	Takykardi, palpitation.
Mindre vanliga	Hjärtsvikt (nyttillkommen eller förvärrad), arytmier, synkope, bradykardi.
Sällsynta	Cyanos, perikardiell utgjutning.
Ingen känd frekvens	Myokardischemi/myokardinfarkt
Blodkärl:	
Vanliga	Hypotoni, hypertoni, ekkymos, blodvallning, vallningar.

Mindre vanliga	Perifer ischemi, tromboflebit, hematom.
Sällsynta	Cirkulationssvikt, petekier, vasospasm.
Andningsvägar, bröstorg och mediastinum:	
Mycket vanliga	Övre luftvägsinfektion, sinuit.
Vanliga	Nedre luftvägsinfektion (t.ex. bronkit, pneumoni), dyspné, epistaxis.
Mindre vanliga	Pulmonellt ödem, bronkospasm, pleurit, pleurautgjutning.
Sällsynta	Interstitiell lungsjukdom (inklusive snabbt progredierande sjukdom, lungfibros och pneumonit).
Magtarmkanalen:	
Mycket vanliga	Buksmärta, illamående.
Vanliga	Gastrointestinal blödning, diarré, dyspepsi, gastroesofagal reflux, förstoppning.
Mindre vanliga	Tarmperforation, tarmstenos, divertikulit, pankreatit, keilit.
Lever och gallvägar:	
Vanliga	Onormal leverfunktion, förhöjda transaminasvärden.
Mindre vanliga	Hepatit, hepatocellulär skada, kolecystit.
Sällsynta	Autoimmun hepatit, gulsot.
Ingen känd frekvens	Leversvikt.
Hud och subkutan vävnad:	

Vanliga	Nytilkommen eller förvärrad psoriasis, inklusive pustulös psoriasis (företrädesvis handflata & fotsulor), urtikaria, hudutslag, klåda, hyperhidros, torr hud, svampdermatit, eksem, alopeci.
Mindre vanliga	Blåsutslag, seborré, rosacea, hudpapillom, hyperkeratos, onormal hudpigmentering.
Sällsynta	Toxisk epidermal nekrolys, Stevens-Johnsons syndrom, erythema multiforme, furunkulos, linjär IgA bullös dermatos (LABD), akut generaliserad exantematös pustulos (AGEP), lichenoida reaktioner.
Ingen känd frekvens	Försämring av symtom på dermatomyosit.
Muskuloskeletala systemet och bindväv:	
Vanliga	Artralgi, myalgi, ryggvärk.
Njurar och urinvägar	
Vanliga	Urinvägsinfektion.
Mindre vanliga	Pyelonefrit.
Reproduktionsorgan och bröstkörtel:	
Mindre vanliga	Vaginit.
Allmänna symtom och/eller symtom vid administreringsstället:	
Mycket vanliga	Infusionsrelaterad reaktion, smärta.
Vanliga	Smärta i bröstkorgen, trötthet, feber, reaktion vid injektionsstället, frossa, ödem.

Mindre vanliga	Försämrad läkning.
Sällsynta	Granulomatösa förändringar.
Undersökningar:	
Mindre vanliga	Autoantikropp positiv.
Sällsynta	Komplementfaktorabnormalitet.
* inklusive bovin tuberkulos (disseminerad BCG-infektion), se avsnitt Varningar och försiktighet	

Beskrivning av utvalda biverkningar

Systemiska injektionsreaktioner och lokala reaktioner på injektionsstället hos vuxna patienter som den subkutana formuleringen av Remsima administrerats till

Säkerhetsprofilen för den subkutana formuleringen av Remsima tillsammans med metotrexat i en fas I/III parallellgruppstudie hos patienter med aktiv reumatoid artrit. Säkerhetspopulationen bestod av 168 patienter i gruppen med subkutan Remsima och 175 patienter i gruppen med intravenös Remsima.

För uppgifter om studien, se avsnitt Farmakodynamik.

Frekvensen av systemiska injektionsreaktioner (t.ex. utslag, pruritus, rodnad och ödem) var 1,2 patienter per 100 patientår i gruppen med subkutan Remsima (från vecka 6) och 2,1 patienter per 100 patientår i gruppen med intravenös Remsima som övergick till subkutan administrering av Remsima (från vecka 30). Samtliga systemiska injektionsreaktioner var lindriga till måttliga.

Frekvensen av lokala reaktioner på injektionsstället (t.ex. erytem, smärta, pruritus och svullnad på injektionsstället) var 17,6 patienter per 100 patientår i gruppen med subkutan Remsima (från vecka 6) och 21,4 patienter per 100 patientår hos de som övergick

till subkutan administrering av Remsima (från vecka 30). De flesta av dessa reaktioner var lindriga till måttliga och försvann spontant inom en dag utan någon behandling.

I en fas I-studie som genomfördes på patienter med aktiv Crohns sjukdom och aktiv ulcerös kolit, bestod säkerhetspopulationen av 97 patienter i den grupp som fick Remsima subkutan (59 patienter med aktiv Crohns sjukdom och 38 patienter med aktiv ulcerös kolit) och 78 patienter i den grupp som fick Remsima intravenöst (38 patienter med aktiv Crohns sjukdom och 40 patienter med aktiv ulcerös kolit) från del 1 och del 2 i studien. Se avsnitt Farmakodynamik för utförlig information om studien.

Frekvensen av systemiska injektionsreaktioner (t.ex. illamående och yrsel) var 2,3 patienter per 100 patientår i den grupp som fick Remsima subkutan (från vecka 6) och inga systemiska injektionsreaktioner rapporterades i den grupp som fick Remsima intravenöst och bytte till subkutan administrering av Remsima (från vecka 30).

Frekvensen av lokala reaktioner vid injektionsstället (t.ex. hudrodnad på injektionsstället, smärta, klåda, blåmärken) var 23,3 patienter per 100 patientår i den grupp som fick Remsima subkutan (från vecka 6) och 7,5 patienter per 100 patientår i den grupp som fick Remsima intravenöst och som bytte till subkutan administrering av Remsima (från vecka 30). Alla dessa reaktioner var lindriga till måttliga och upphörde i de flesta fall spontant utan någon behandling inom några dagar.

Erfarenhet under marknadsföringen har visat att fall av anafylaxiliknande reaktioner inklusive larynx/farynx ödem, allvarlig

bronkospasm och kramp har setts med infliximab vid intravenös 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.

Fördröjd överkänslighet

I kliniska studier har fördröjda överkänslighetsreaktioner varit mindre vanliga och har inträffat efter infliximab-uppehåll på mindre än 1 år. I psoriasisstudierna med intravenös infliximab 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 av intravenös infliximab hos patienter med Crohns sjukdom (ACCENT I-studien) var incidensen 2,4 % för reaktioner liknande serumsjuka.

Immungenicitet

Subkutan formulering

Hos patienter med reumatoid artrit som får underhållsbehandling, har det visats att förekomsten av antikroppar mot infliximab efter subkutan administrering med infliximab inte var högre än vid intravenös administrering, och att anti-infliximab antikroppar inte hade någon betydande påverkan på effektiviteten (fastställd genom poäng för sjukdomsaktivitet i 28 leder [DAS28] och genom kriterierna från American College of Rheumatology criteria 20 [ACR20]) och säkerhetsprofilen.

Hos patienter med Crohns sjukdom och ulcerös kolit som får underhållsbehandling, var förekomsten av anti-infliximab antikroppar inte högre än hos patienter som fick subkutan infliximab jämfört med de som fick intravenös infliximab, och anti-infliximab antikroppar hade ingen betydande inverkan på effektiviteten (fastställd genom behandlingssvar och klinisk remission enligt CDAI-poäng för patienter med Crohns sjukdom och partiell Mayo-poäng för patienter med ulcerös kolit) och säkerhetsprofilen.

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).

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

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 ickelymfom 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 ≤ 35 %) med 3 infusioner infliximab 5 mg/kg, 10 mg/kg eller placebo under 6 veckor. Vid 38 veckor hade 9 av 101 patienter som behandlats med infliximab (2 på 5 mg/kg och 7 på 10 mg/kg) avlidit jämfört med ett dödsfall bland de 49 patienter som behandlats med placebo.

Det har rapporterats fall av förvärrad hjärtsvikt under marknadsföringen, med eller utan identifierbara påskyndande faktorer, hos patienter som får infliximab. Det har också under marknadsföringen rapporterats fall av debut av hjärtsvikt, inklusive hjärtsvikt hos patienter utan tidigare känd hjärtkärlsjukdom. Vissa av dessa patienter har varit under 50 år.

Lever- och gallvägsbiverkningar

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

Under marknadsföringen har fall av gulsot och hepatit, vissa med tecken på autoimmun hepatit, rapporterats hos patienter som fått infliximab (se avsnitt Varningar och försiktighet).

Tabellrubrik: Tabell 2 Andel patienter med förhöjd ALAT-aktivitet i kliniska studier vid intravenös användning av infliximab

Indikation	Antal patienter ³		Medianuppföljning (vkr) ⁴		≥ 3 x ÖNG		≥ 5 x ÖNG	
	Placebo	Infliximab	Placebo	Infliximab	Placebo	Infliximab	Placebo	Infliximab
Reumatoid artrit ¹	375	1087	58,1	58,3	3,2 %	3,9 %	0,8 %	0,9 %
Crohns sjukdom ²	324	1034	53,7	54,0	2,2 %	4,9 %	0,0 %	1,5 %
Ulcerös kolit	242	482	30,1	30,8	1,2 %	2,5 %	0,4 %	0,6 %
Ankyloserande spondylit	76	275	24,1	101,9	0,0 %	9,5 %	0,0 %	3,6 %
Psoriasisartrit	98	191	18,1	39,1	0,0 %	6,8 %	0,0 %	2,1 %
Plackpsoriasis	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

Indikator	Antal patienter ³	Medianuppföljning (vkr) ⁴	≥ 3 x ÖNG	≥ 5 x ÖNG
<p>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.</p> <p>³ Antal patienter som utvärderades för ALAT.</p> <p>⁴ Uppföljning i median baseras på behandlade patienter.</p>				

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).

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 till:

Läkemedelsverket

Box 26

751 03 Uppsala

Webbplats: www.lakemedelsverket.se

Överdoser

Engångsdoser på upp till 20 mg/kg har givits intravenöst utan toxiska effekter och upprepade doser av den subkutana formuleringen av Remsima på upp till 240 mg har administrerats utan toxiska effekter.

Det finns ingen specifik behandling för överdos av Remsima. I händelse av överdosering ska patienten behandlas symtomatiskt och understödande behandling insättas efter behov.

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 TNF α , men inte till lymfotoxin α (TNF β).

Farmakodynamisk effekt

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

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

Histologisk undersökning av kolonbiopsier som tagits före samt 4 veckor efter administrering av infliximab, påvisade en avsevärd minskning av detekterbart TNF α . Behandling med infliximab av

patienter med Crohns sjukdom, förknippades också med en avsevärd minskning i serum av den vanligen förhöjda nivån av inflammationsmarkören CRP. Det totala antalet vita blodkroppar i perifert blod påverkades minimalt hos patienter behandlade med infliximab, även om förändringar beträffande lymfocyter, monocyter och neutrofiler återspeglade förändringar mot normalområdet. Mononukleära celler i perifert blod (PBMC) hos patienter behandlade med infliximab visade oförminskat proliferativt svar på stimuli jämfört med icke-behandlade patienter och inga väsentliga förändringar i cytokinproduktionen från stimulerade PBMC observerades efter behandling med infliximab. Analys av mononukleära celler i lamina propria på biopsier tagna från tarmmukosa, visade att behandling med infliximab ledde till en minskning av antalet celler med förmåga att uttrycka TNF α och interferon γ .

Ytterligare histologiska studier visade att behandling med infliximab minskar infiltrationen av inflammatoriska celler till drabbade delar av tarmen samt närvaron av inflammationsmarkörer vid dessa ställen. Endoskopiska studier av tarmslemhinnan har påvisat slemhinneläkning hos patienter behandlade med infliximab.

Klinisk effekt och säkerhet

Vuxna med reumatoid artrit

Subkutan formulering

Effektiviteten av subkutan infliximab hos patienter med reumatoid artrit bedömdes i en randomiserad, pivotal fas

I/III-parallellgruppstudie som utgjordes av två delar: del 1 för att avgöra den optimala dosen för subkutan infliximab och del 2 i ett

dubbelblint utförande för att bevisa likvärdigheten avseende effektiviteten av subkutan infliximab i jämförelse med intravenös infliximab-behandling.

I del 2 i denna studie deltog 357 patienter som hade skrivits in för att få 2 doser av Remsima 3 mg/kg intravenöst vid vecka 0 och 2, 167 patienter randomiserades för att få 120 mg Remsima subkutant vid vecka 6 och varannan vecka fram till vecka 54, medan 176 patienter randomiserades för att få Remsima 3 mg/kg intravenöst vid vecka 6, 14 och 22 och därefter övergå till 120 mg Remsima subkutant vid vecka 30 en gång varannan vecka fram till vecka 54. Metotrexat gavs samtidigt.

Det primära effektmåttet för studien var behandlingsskillnaden av förändringen från baseline av DAS28 (CRP) vid vecka 22. Den uppskattade behandlingsskillnaden var 0,27 med motsvarande lägre gräns för det tvåsidiga 95 % konfidensintervallet [KI] på 0,02 (95 % KI: 0,02, 0,52), som var större än den förutbestämda likvärdighetsmarginalen på -0,6 som anger likvärdigheten hos den subkutana formuleringen av Remsima jämfört med den intravenösa formuleringen av Remsima.

Analysen av andra effektmått visade att effektivitetsprofilen för den subkutana formuleringen av Remsima i jämförelse med den intravenösa formuleringen av Remsima hos patienter med RA sammantaget var jämförbar avseende sjukdomsaktivitet mätt genom DAS28 (CRP och ESR) och ACR-svar fram till vecka 54. De genomsnittliga poängen för DAS28 (CRP) och DAS28 (ESR) minskade gradvis från baseline vid varje tidpunkt fram till vecka 54 i varje behandlingsarm (se tabell 5 respektive tabell 6).

Tabellrubrik: Tabell 5 Medelvärde (SD) Verkliga värden från DAS28 (CRP och ESR)

	DAS28 (CRP)		DAS28 (ESR)	
Besök	Remsima IV 3 mg/kg ^b (N =174)	Remsima SK 120 mg (N=165)	Remsima IV 3 mg/kg ^b (N =174)	Remsima SK 120 mg (N=165)
Baseline	5,9 (0,8)	6,0 (0,8)	6,6 (0,8)	6,7 (0,8)
Vecka 6	4,1 (1,2)	4,0 (1,2)	4,8 (1,3)	4,6 (1,2)
Vecka 22	3,5 (1,2) ^a	3,3 (1,1) ^a	4,1 (1,3)	4,0 (1,1)
Vecka 54	2,9 (1,2) ^b	2,8 (1,1)	3,4 (1,3) ^b	3,4 (1,2)
<p>^a Det tvåsidiga 95 % KI för skillnaden av den genomsnittliga förändringen från baseline av DAS28 (CRP) vid vecka 22 översteg betydligt den förutbestämda likvärdighetsmarginalen på -0,6</p> <p>^b Remsima IV ändrades till Remsima SK vid vecka 30</p>				

Tabellrubrik: Tabell 6 Andel patienter som uppnår kliniskt svar enligt kriterierna för ACR

	ACR20		ACR50		ACR70	
Besök	Remsima IV 3 mg/kg ^a (N=174)	Remsima SK 120 mg (N=165)	Remsima IV 3 mg/kg ^a (N=174)	Remsima SK 120 mg (N=165)	Remsima IV 3 mg/kg ^a (N=174)	Remsima SK 120 mg (N=165)
Vecka 6	103 (59,2 %)	107 (64,8 %)	45 (25,9 %)	47 (28,5 %)	18 (10,3 %)	19 (11,5 %)
Vecka 22	137 (78,7 %)	139 (84,2 %)	90 (51,7 %)	85 (51,5 %)	49 (28,2 %)	46 (27,9 %)
Vecka 54		132 (80,0 %)		108 (65,5 %)	68 (39,1 %) ^a	77 (46,7 %)

	ACR20		ACR50		ACR70	
	125 (71,8 %) a		101 (58,0 %) a			
^a Remsima IV ändrades till Remsima SK vid vecka 30						

Det finns inga kliniska studier där Remsima 120 mg har getts subkutant utan intravenösa laddningsdoser av infliximab hos patienter med reumatoid artrit. Populationsfarmakokinetisk och farmakokinetisk/farmakodynamisk modellering och simulering förutsåg dock en jämförbar exponering (AUC under 8 veckor) och effekt (DAS28- och ACR20-svar) av infliximab från vecka 6 och framåt hos patienter med reumatoid artrit som behandlades med Remsima 120 mg administrerat utan intravenösa laddningsdoser av infliximab jämfört med Remsima 3 mg/kg administrerat intravenöst vecka 0, 2 och 6 och därefter var 8:e vecka.

Vuxna med Crohns sjukdom

Subkutan formulering

Subkutan infliximabs effektivitet hos patienter med aktiv Crohns sjukdom och aktiv ulcerös kolit bedömdes i en öppen, randomiserad, parallellgrupp, fas I-studie bestående av två delar: Del 1 för att fastställa den optimala dosen av subkutan infliximab och Del 2 för att påvisa icke-underlägsenhet avseende farmakokinetik för subkutan behandling med infliximab jämfört med intravenös behandling med infliximab.

I del 1 av denna studie: 45 patienter med aktiv Crohns sjukdom inkluderades för att få 2 doser av Remsima 5 mg/kg intravenöst vid vecka 0 och 2, och därefter randomiserades 44 patienter till fyra grupper för att få Remsima 5 mg/kg intravenöst (n=13) vid vecka 6

och var 8:e vecka fram till vecka 54, Remsima 120 mg subkutant (n=11), Remsima 180 mg subkutant (n=12) eller Remsima 240 mg subkutant (n=8) vid vecka 6 och varannan vecka fram till vecka 54.

I del 2 av denna studie: Av de 136 patienter (57 patienter med aktiv Crohns sjukdom och 79 patienter med aktiv ulcerös kolit) som inkluderades för att få 2 doser om Remsima 5 mg/kg intravenöst vid vecka 0 och 2, randomiserades 66 patienter (28 patienter med aktiv Crohns sjukdom och 38 patienter med aktiv ulcerös kolit) till att få Remsima 120/240 mg subkutant vid vecka 6 och varannan vecka fram till vecka 54, medan 65 patienter (25 patienter med aktiv Crohns sjukdom och 40 patienter med aktiv ulcerös kolit) randomiserades till att få Remsima 5 mg/kg intravenöst vid vecka 6, 14 och 22 och därefter byta till 120/240 mg Remsima subkutan formulering vid vecka 30 och varannan vecka fram till vecka 54. Doseringen av 120/240 mg Remsima subkutan formulering fastställdes utifrån patientens vikt vid vecka 6 för de som fick Remsima subkutant och vid vecka 30 för de som bytte till Remsima subkutan formulering (Remsima subkutant 120 mg för patienter <80 kg; 240 mg för patienter \geq 80 kg).

Hos patienter med aktiv Crohns sjukdom, var de beskrivande effektresultaten efter behandling med Remsima 120 mg subkutan formulering i allmänhet jämförbara med Remsima 5 mg/kg intravenös formulering avseende klinisk respons (CDAI-70 respons, definierad som en minskning av CDAI med \geq 70 poäng och CDAI-100 respons, definierad som \geq 100 poäng från baslinjen), klinisk remission (definieras som en absolut CDAI-poäng på <150 poäng) och endoskopiundersökningar (endoskopiskt svar definieras som en minskning med \geq 50 % av den totala poängen för Simplified Endoscopic Activity Score for Crohn's Disease (SES-CD (ett

aktivitetsindex för Crohns sjukdom) jämfört med utgångsvärdet och endoskopisk remission definierad som en absolut SES-CD poäng på ≤ 2 punkter).

Effektiviteten med subkutant infliximab hos patienter med aktiv Crohns sjukdom har också bedömts i en randomiserad, dubbelblind, placebokontrollerad klinisk studie med 343 vuxna patienter med måttlig till svår CD (CDAI 220 till 450 poäng) med otillräckligt svar på konventionell behandling (LIBERTY-CD).

Samtidig behandling med stabila doser av aminosalicylater, kortikosteroider, antibiotika och/eller immunmodulerande medel var tillåtet. Kortikosteroiddosen trappades ut efter vecka 10. Patienterna som vecka 10 klassificerades som CDAI-100-svarare efter tre i.v.-infusioner med infliximab 5 mg/kg vecka 0, 2 och 6 randomiserades till att få en injektion av endera subkutant infliximab 120 mg eller placebo varannan vecka 2 veckor därefter, från vecka 10 till och med vecka 54. Andra primära effektmått var klinisk remission (baserat på CDAI) och endoskopiskt svar vecka 54.

Klinisk remission definierades som en absolut CDAI-poäng < 150 poäng och endoskopiskt svar definierades som en 50 % minskning av SES-CD-poängen från baslinjevärdet. Viktiga sekundära effektmått var CDAI-100-svar och endoskopisk remission vecka 54. I LIBERTY-CD uppnådde patienter som behandlades med subkutant infliximab i rekommenderad dos (120 mg varannan vecka) klinisk remission (baserat på CDAI), endoskopiskt svar, CDAI-100-svar och endoskopisk remission oftare jämfört med placebo (tabell 7).

Tabellrubrik: Tabell 7. Klinisk remission, endoskopiskt svar, CDAI-100-svar och endoskopisk remission i LIBERTY-CD

Endpoint ^a	Infliximab subkutant 120 mg (N=231)	Placebo (N=112)	Behandlingsskillnad och 95 % KI
Klinisk remission (baserat på CDAI) vecka 54 ^b	62,3 %	32,1 %	32,1 % (20,9, 42,1)
Endoskopiskt svar vecka 54 ^c	51,1 %	17,9 %	34,6 % (24,1, 43,5)
CDAI-100-svar vecka 54 ^d	65,8 %	38,4 %	28,9 % (17,7, 39,2)
Endoskopisk remission vecka 54 ^e	34,6 %	10,7 %	24,9 % (15,4, 32,8)

^a Patienter med behandlingssvikt mellan vecka 22 och 54 kunde byta till 240 mg subkutant infliximab både i infliximab- och placebogrupperna. Patienterna som bytte anses vara icke responders.

^b Definierat som en absolut CDAI-poäng <150 poäng.

^c Definierat som en 50 % minskning av SES-CD-poängen från baslinjevärdet.

^d Definierat som en minskning av CDAI-poängen på 100 poäng eller mer, från baslinjevärdet.

^e Definierat som en absolut SES-CD-poäng på ≤ 4 och minst 2 poängs minskning från baslinjevärdet, utan någon delpoäng på >1.

I LIBERTY-CD tilläts dosjustering till subkutant infliximab 240 mg från vecka 22 för patienter som initialt hade svarat men vars svar

sedan sviktade både i gruppen med subkutant infliximab 120 mg och gruppen med placebo. Behandlingssvikt definierades som en ökning av CDAI på ≥ 100 poäng från CDAI-poängen vecka 10, med en total poäng på ≥ 220 . Bland patienterna som hade svarat på intravenöst infliximab vecka 10 och uppfyllde kriterierna för behandlingssvikt vecka 22 eller därefter och vars dos ökades ut till 240 mg subkutant infliximab, hade 21 av 34 (61,8 %) återfått CDAI-100- svaret vecka 54. I vardera gruppen (subkutant infliximab 120 mg och placebo) återgick 1 av 7 patienter spontant till att svara å behandlingen, utan dosjustering). En öppen förlängningsfas av LIBERTY-CD-studien inräknat har totalt 73 patienter fått 240 mg infliximab som underhållsbehandling under minst 44 veckor utan ytterligare relevanta säkerhetsfynd jämfört med dosen på 120 mg.

I LIBERTY-CD utvärderades inverkan av användningen av immunsuppressiva medel (azatioprin, 6-merkaptopurin och metotrexat) på effektiviteten. Det förelåg ingen betydande skillnad i primära och viktiga sekundära endpoint mellan patienterna med respektive utan immunsuppressiva medel.

Vuxna med ulcerös kolit

Subkutan formulering

Subkutan infliximabs effektivitet hos patienter med aktiv ulcerös kolit bedömdes i del 2 av en öppen, randomiserad, parallellgrupp, fas I-studie. Se avsnitt Farmakodynamik för utförlig studieinformation om Crohns sjukdom, subkutan formulering.

Hos patienter med aktivulcerös kolit, var de beskrivande effektresultaten efter behandling med Remsima 120 mg subkutan formulering i allmänhet jämförbara med Remsima 5 mg/kg intravenös formulering avseende klinisk respons (definierad som en

minskning från baslinjen i sammanlagt Mayo poäng med minst 3 poäng och minst 30 % eller en minskning från baslinjen i partiellt Mayo med minst 2 poäng, med en tillhörande minskning från baslinje i delpoäng för rektal blödning med minst 1 poäng, eller ett absolut delpoäng för rektal blödning på 0 eller 1), klinisk remission (definierad som en sammanlagd Mayo poäng på ≤ 2 poäng utan någon individuell delpoäng som överstiger 1 poäng, eller partiellt Mayo poäng på ≤ 1 poäng) och mukosal läkning (definierad som absolut endoskopisk delpoäng på 0 eller 1 från Mayo Scoring System).

Pediatriska populationer

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

Farmakokinetik

Absorption och distribution

Subkutana engångsinjektioner på 120, 180 och 240 mg infliximab resulterade i ungefärliga dosproportionella ökningar av den maximala serumkoncentrationen (C_{max}) och ytan under koncentration-tid-kurvan (AUC). Den synbara distributionsvolymen under slutfasen (medelvärde 7,3 till 8,8 liter) var oberoende av den givna dosen.

Efter administrering av engångsdoser med subkutan infliximab på 120, 180 och 240 mg till friska personer var medelvärdena för C_{max} 10,0 respektive 15,1 och 23,1 µg/ml, och för alla doser kunde infliximab påvisas i serum under minst 12 veckor därefter.

Biotillgängligheten för subkutan infliximab, uppskattad hos en populationsmodell PK, var 62 % (95 % KI: 60 %-64 %).

Efter administrering av infliximab 120 mg subkutant varannan vecka (från vecka 6 efter 2 doser med intravenös infliximab vid vecka 0 och 2) till patienter med aktiv reumatoid artrit som samtidigt behandlades med MTX var mediannivån (CV %) C_dalvärde vid vecka 22 (steady state) 12,8 µg/ml (80,1 %).

Efter administrering av infliximab 120 mg subkutant varannan vecka (från vecka 6 efter 2 doser med intravenös infliximab vid vecka 0 och 2) till patienter med aktiv Crohns sjukdom och aktiv ulcerös kolit var mediannivån (CV %) C_dalvärde vid vecka 22 (steady state) 20,1 µg/ml (48,9 %).

Baserat på resultat för farmakokinetik från kliniska studier hos patienter med aktiv reumatoid artrit, aktiv Crohns sjukdom och aktiv ulcerös kolit samt populationsfarmakokinetisk modellering, skulle C_dalvärde vid jämviktsnivån (steady state) vara högre efter administrering av infliximab 120 mg subkutan formulering varannan vecka jämfört med administrering av infliximab 5 mg/kg intravenös formulering var 8:e vecka.

För doseringen med subkutan laddning hos patienter med reumatoid artrit var det prediktiva medianvärdet för AUC 17 400 µg h/ml från vecka 0 till 6, vilket var ungefär 1,8 gånger lägre än det

prediktiva medianvärdet för AUC för doseringen med infliximab intravenösa laddningsdoser (32 100 µg h/ml). Medan de prediktiva medianvärdena för AUC från vecka 6 till 14 var jämförbara mellan de två doseringarna med subkutan laddning och intravenös laddning (19 600 respektive 18 100 µg h/ml).

Eliminering

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.

I studier av friska personer var medelvärdet (\pm SD) för skenbart clearance av 120 mg subkutant administrerad Remsima $19,3 \pm 6,9$ ml/h.

Hos patienter med RA var medelvärdet (\pm SD) för skenbart clearance av 120 mg subkutan Remsima vid steady state $18,8 \pm 8,3$ ml/h. Hos patienter med aktiv Crohns sjukdom och patienter med aktiv ulcerös kolit var medelvärdet (\pm SD) för skenbar clearance av 120 mg subkutan Remsima vid steady state $16,1 \pm 6,9$ ml/h.

Medelvärdet för terminal halveringstid låg inom intervallet från 11,3 dagar till 13,7 dagar för 120, 180 och 240 mg subkutant administrerad infliximab till friska patienter.

Särskilda populationer

Äldre personer

Farmakokinetiken för infliximab administrerat via subkutan injektion har inte studerats hos äldre.

Pediatrik population

Subkutan administrering av Remsima rekommenderas inte till barn och inga data finns tillgängliga avseende behandling av barn med subkutan administrerad Remsima.

Nedsatt lever- och njurfunktion

Studier med infliximab har ej genomförts på patienter med lever- eller njursjukdomar. Remsima.

Prekliniska uppgifter

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

Ättiksyra Natriumacetattrihydrat Sorbitol Polysorbat 80 Vatten för injektionsvätskor Den subkutana administreringen av Remsima till vita New Zealand-kaniner tolererades väl vid den faktiska koncentration som är avsedd för användning hos människor.

Innehåll

Kvalitativ och kvantitativ sammansättning

Remsima 120 mg injektionsvätska, lösning i förfylld injektionspenna Varje förfylld injektionspenna med 1 ml innehåller 120 mg infliximab*.

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

Hjälpämne(n) med känd effekt Sorbitol 45 mg per 1 ml.

Förteckning över hjälpämnen

Ättiksyra

Natriumacetattrihydrat

Sorbitol

Polysorbat 80

Vatten för injektionsvätskor

Blandbarhet

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

Hållbarhet, förvaring och hantering

Hållbarhet

4 år.

Särskilda förvaringsanvisningar

Förvaras i kylskåp (2 °C - 8 °C).

Får ej frysas. Förvara i ytterkartongen. Ljuskänsligt.

Läkemedlet kan förvaras i temperaturer på upp till maximalt 25 °C under en period på upp till 28 dagar. Läkemedlet ska kasseras om det inte används inom 28-dagarsperioden.

Särskilda anvisningar för destruktion

Remsima är en lösning som är klar till opalskimrande, färglös till ljust brun. Använd inte lösningen om den är grumlig, missfärgad eller innehåller synliga partiklar.

Efter användning ska den förfyllda sprutan/förfyllda sprutan med automatiskt nålskydd/förfyllda injektionspennan läggas i en behållare för stickande och skärande avfall och kasseras i enlighet med lokala bestämmelser. Återanvänd inte injektionsanordningen. Förvara detta läkemedel utom syn- och räckhåll för barn.

Ej använt läkemedel och avfall ska kasseras enligt gällande anvisningar.

Egenskaper hos läkemedelsformen

Injektionsvätska, lösning.

Klar till opaliserande, färglös till ljust brun lösning.

Förpackningsinformation

Injektionsvätska, lösning i förfylld injektionspenna 120 mg Klar till opaliserande, färglös till ljust brun lösning.

1 styck förfylld injektionspenna, 2077:42, (F)