

1. LÄÄKEVALMISTEEN NIMI

Remicade 100 mg kuiva-aine välikonsentraatiksi infuusionestettä varten, liuos.

2. VAIKUTTAVAT AINEET JA NIIDEN MÄÄRÄT

Yksi injektiopullo sisältää 100 mg infliksimabia (infliximab.). Infliksimabi on kimeerinen ihmisen ja hiiren IgG1 monoklonaalinen vasta-aine, joka on tuotettu rekombinantti DNA-teknologialla hiiren hybridoomasoluissa. Veteen liuottamisen jälkeen yksi millilitra liuosta sisältää 10 mg infliksimabia.

Täydellinen apuaineluettelo, ks. kohta 6.1.

3. LÄÄKEMUOTO

Kuiva-aine välikonsentraatiksi infuusionestettä varten, liuos (kuiva-aine välikonsentraattia varten).

Kuiva-aine on kylmäkuivattu, valkoinen pelletti.

4. KLIINiset TIEDOT

4.1 Käyttöaiheet

Nivelreuma

Remicade, yhdessä metotreksaatin kanssa, on tarkoitettu vähentämään taudin merkkejä ja oireita sekä parantamaan fyysistä toimintakykyä:

- aikuisille potilaille, joiden tauti on aktiivinen, kun antireumaattisilla lääkkeillä, mukaan lukien metotreksaatti, on saatu riittämätön vaste.
- aikuisille potilaille, joiden tauti on vaikea, aktiivinen ja etenevä ja joita ei ole aiemmin hoidettu metotreksaattilla tai muilla antireumaattisilla lääkkeillä.

Näissä potilasryhmissä nivelvaurioiden etenemisnopeuden hidastuminen on osoitettu nivelten röntgenkuvien perusteella (ks. kohta 5.1).

Crohnin tauti aikuisilla

Remicade on tarkoitettu:

- keskivaikean tai vaikean, aktiivisen Crohnin taudin hoitoon aikuisille potilaille, jotka eivät ole respondoineet huolimatta täysimääräisestä ja riittävästä kortikosteroidi- ja/tai immunosuppressanttihoidosta; tai jotka eivät siedä näitä hoitoja tai joilla jokin lääketieteellinen vasta-aihe estää niiden käytön.
- fistuloivan, aktiivisen Crohnin taudin hoitoon aikuisille potilaille, jotka eivät ole respondoineet huolimatta täysimääräisestä ja riittävästä tavanomaisesta hoidosta (mukaan lukien antibiootit, dreneeraus ja immunosuppressiivinen hoito).

Crohnin tauti lapsilla

Remicade on tarkoitettu vaikean, aktiivisen Crohnin taudin hoitoon 6–17-vuotiaille lapsille ja nuorille, jotka eivät ole respondoineet perinteiselle hoidolle mukaan lukien kortikosteroidi, immunomodulaattori ja ensisijainen ruokavaliohoito, tai jotka eivät siedä näitä hoitoja tai joilla jokin vasta-aihe estää niiden käytön. Remicadea on tutkittu vain yhdistettynä perinteiseen immunosuppressiiviseen hoitoon.

Haavainen koliitti

Remicade on tarkoitettu keskivaikean tai vaikean aktiivisen haavaisen koliitin hoitoon aikuisille potilaille, joilla ei ole saatu riittävää vastetta perinteisellä hoidolla mukaan lukien kortikosteroidit ja 6-merkaptopuriini tai atsatiopriini, tai jotka eivät siedä näitä hoitoja tai joilla jokin lääketieteellinen vasta-aihe estää niiden käytön.

Haavainen koliitti lapsilla

Remicade on tarkoitettu vaikean, aktiivisen haavaisen koliitin hoitoon 6–17-vuotiaille lapsille ja nuorille, joilla ei ole saatu riittävää vastetta perinteisellä hoidolla mukaan lukien kortikosteroidit ja 6-merkaptopuriini tai atsatiopriini, tai jotka eivät siedä näitä hoitoja tai joilla jokin lääketieteellinen vasta-aihe estää niiden käytön.

Selkärankareuma

Remicade on tarkoitettu vaikean, aktiivisen selkärankareuman hoitoon aikuisille potilaille, kun tavanomaisilla hoitomuodoilla saatu vaste on ollut riittämätön.

Nivelpsoriaasi

Remicade on tarkoitettu aktiivisen ja etenevän nivelpsoriaasin hoitoon aikuisille potilaille, kun aiemmilla antireumaattisilla lääkkeillä ei ole saatu riittävää vastetta.

Remicade annetaan:

- yhdessä metotreksaatin kanssa
- tai yksinään potilaille, jotka eivät siedä metotreksaattia tai joilla on vasta-aihe sen käytölle.

Remicaden on osoitettu parantavan fyysistä toimintakykyä nivelpsoriaasia sairastavilla potilailla sekä hidastavan perifeeristen nivelvaurioiden etenemisnopeutta röntgenkuvien perusteella potilailla, joilla on polyartikulaarisia symmetrisiä taudin alalajeja (ks. kohta 5.1).

Psoriaasi

Remicade on tarkoitettu kohtalaisen tai vaikean plakkipsoriaasin hoitoon aikuisille potilaille, jotka eivät ole saaneet hoitovastetta tai joilla on vasta-aihe tai jotka eivät siedä muita systeemisiä hoitoja mukaan lukien siklosporiini, metotreksaatti tai PUVA (ks. kohta 5.1).

4.2 Annostus ja antotapa

Remicade-hoidon aloittavan ja sitä valvovan lääkärin tulee olla perehtynyt nivelreuman, tulehduksellisten suolistosairauksien, selkärankareuman, nivelpsoriaasin tai psoriaasin diagnosointiin ja hoitoon. Remicade annetaan laskimoon. Remicade-infuusio tulee antaa infuusioon liittyvien ongelmien havaitsemiseen koulutettujen, pätevien terveydenhuollon ammattilaisten toimesta. Remicade-hoitoa saaville potilaille annetaan pakkausseloste sekä potilaskortti.

Remicade-hoidon aikana optimoidaan muun samanaikaisen hoidon esim. kortikosteroidien ja immunosuppressanttien käyttö.

Annostus

Aikuiset (≥ 18-vuotiaat)

Nivelreuma

3 mg/kg laskimoon annettuna infuusiona ja sen jälkeen 3 mg/kg infuusiota 2 ja 6 viikon kuluttua ensimmäisestä infuusiosta. Tämän jälkeen infuusio joka 8. viikko.

Remicade pitää antaa samanaikaisesti metotreksaatin kanssa.

Käytettävissä olevien tietojen mukaan kliininen vaste saavutetaan yleensä 12 viikon kuluessa hoidon aloituksesta. Jos potilaan saama vaste on riittämätön tai vaste häviää tämän jakson jälkeen, voidaan harkita annoksen nostamista asteittain, noin 1,5 mg/kg kerrallaan, jopa suurimpaan annokseen 7,5 mg/kg joka 8. viikko asti. Vaihtoehtoisesti voidaan harkita annosta 3 mg/kg jopa 4 viikon välein. Jos saavutetaan riittävä vaste, potilas jatkaa valitulla annoksella tai annostiheydellä. Hoidon jatkamista harkitaan tarkoin niillä potilailla, joilla ei nähdä merkkejä hoidollisesta hyödystä ensimmäisten 12 hoitoviikon aikana tai annoksen muuttamisen jälkeen.

Keskivaikea tai vaikea, aktiivinen Crohnin tauti

5 mg/kg laskimoon annettuna infuusiona, jonka jälkeen annetaan 5 mg/kg lisäinfuusio 2 viikon kuluttua ensimmäisestä infuusiosta. Jos potilas ei ole saanut vastetta 2 annoksen jälkeen,

infliksiabihoitoa ei pidä jatkaa. Käytettävissä olevat tiedot eivät puolla infliksiabihoiton jatkamista, ellei potilas saa vastetta kuuden viikon kuluttua ensimmäisestä infuusiosta.

Hoitovasteen saavilla potilailla hoitoa jatketaan seuraavilla vaihtoehtoisilla tavoilla:

- Ylläpitohoito: 5 mg/kg lisäinfuusio 6 viikon kuluttua ensimmäisestä annoksesta. Tämän jälkeen infuusio joka 8. viikko tai
- Uusintahoito: Jos taudin merkit ja oireet ilmaantuvat uudelleen, annetaan 5 mg/kg infuusio (ks. jäljempänä kohta ”Uusintahoito” sekä kohta 4.4).

Vaikka vertailevaa tietoa ei ole, rajalliset tiedot potilailla, jotka aluksi saivat vasteen 5 mg/kg annoksella, mutta joilla vaste sitten katosi, osoittavat, että joillain potilailla vaste voidaan saada uudelleen annosta nostamalla (ks. kohta 5.1). Hoidon jatkamista harkitaan tarkoin potilailla, joilla ei havaita merkkejä terapeuttisesta hyödyistä annosmuutoksen jälkeen.

Fistuloiva, aktiivinen Crohnin tauti

5 mg/kg laskimoon annettuna infuusiona, jonka jälkeen annetaan 5 mg/kg infuusiota 2 ja 6 viikon kuluttua ensimmäisestä infuusiosta. Jos potilas ei ole saanut vastetta kolmen annoksen jälkeen, infliksiabihoitoa ei pidä jatkaa.

Hoitovasteen saavilla potilailla hoitoa jatketaan seuraavilla vaihtoehtoisilla tavoilla:

- Ylläpitohoito: 5 mg/kg lisäinfuusiota joka 8. viikko tai
- Uusintahoito: 5 mg/kg infuusio, mikäli taudin merkit ja oireet uusiutuvat ja sen jälkeen 5 mg/kg infuusiota joka 8. viikko (ks. jäljempänä kohta ”Uusintahoito” sekä kohta 4.4).

Vaikka vertailevaa tietoa ei ole, rajalliset tiedot potilailla, jotka ensin saivat vasteen 5 mg/kg annoksella, mutta joilta vaste sitten katosi, osoittavat, että joillain potilailla vaste voidaan saada uudelleen annosta nostamalla (ks. kohta 5.1). Hoidon jatkamista harkitaan tarkoin potilailla, joilla ei havaita merkkejä terapeuttisesta hyödyistä annosmuutoksen jälkeen.

Crohnin taudissa uusintahoidosta, kun taudin merkit ja oireet uusiutuvat, on vain rajoitetusti tietoa. Näiden hoitovaihtoehtojen hyöty/haitta -suhteesta jatkuvassa hoidossa ei ole vertailevaa tietoa.

Haavainen koliitti

5 mg/kg laskimoon annettuna infuusiona ja sen jälkeen 5 mg/kg infuusiota 2 ja 6 viikon kuluttua ensimmäisestä infuusiosta, sitten 8 viikon välein.

Käytettävissä olevien tietojen mukaan kliininen vaste saavutetaan yleensä 14 viikon kuluessa hoidon aloituksesta, ts. kolmen annoksen jälkeen. Hoidon jatkamista harkitaan tarkoin niillä potilailla, joilla tänä aikana ei nähdä merkkejä hoidollisesta hyödyistä.

Selkärankareuma

5 mg/kg laskimoon annettuna infuusiona ja sen jälkeen 5 mg/kg infuusiota 2 ja 6 viikon kuluttua ensimmäisestä infuusiosta, sitten 6 - 8 viikon välein. Jos potilas ei ole saanut hoitovastetta 6 viikon hoidon jälkeen (ts. kahden annoksen jälkeen), infliksiabihoitoa ei pidä jatkaa.

Nivelpsoriaasi

5 mg/kg laskimoon annettuna infuusiona ja sen jälkeen 5 mg/kg infuusiota 2 ja 6 viikon kuluttua ensimmäisestä infuusiosta. Tämän jälkeen infuusio joka 8. viikko.

Psoriaasi

5 mg/kg laskimoon annettuna infuusiona ja sen jälkeen 5 mg/kg infuusiota 2 ja 6 viikon kuluttua ensimmäisestä infuusiosta. Tämän jälkeen infuusio joka 8. viikko. Jos potilas ei ole saanut hoitovastetta 14 viikon hoidon jälkeen (ts. 4 annoksen jälkeen), infliksiabihoitoa ei pidä jatkaa.

Uusintahoito Crohnin taudissa ja nivelreumassa

Jos taudin merkit ja oireet uusiutuvat, Remicadea voidaan antaa potilaalle uudelleen 16 viikon kuluessa edellisestä infuusiosta. Kliinisissä tutkimuksissa viivästyneet yliherkkyysoireet ovat olleet

harvinaisia ja niitä on esiintynyt alle vuoden pituisten Remicade-taukojen jälkeen (ks. kohdat 4.4 ja 4.8). Uusintahoidon turvallisuutta ja tehoa yli 16 viikon pituisen Remicade-tauon jälkeen ei ole osoitettu. Tämä koskee sekä Crohnin tautia sairastavia potilaita että nivelreumapotilaita.

Uusintahoito haavaisessa koliitissa

Muunlaisen kuin 8 viikon välein annettavan uusintahoidon tehoa ja turvallisuutta ei ole osoitettu (ks. kohdat 4.4 ja 4.8).

Uusintahoito selkärankareumassa

Muunlaisen kuin 6 - 8 viikon välein annettavan uusintahoidon tehoa ja turvallisuutta ei ole osoitettu (ks. kohdat 4.4 ja 4.8).

Uusintahoito nivelpsoriaasissa

Muunlaisen kuin 8 viikon välein annettavan uusintahoidon tehoa ja turvallisuutta ei ole osoitettu (ks. kohdat 4.4 ja 4.8).

Uusintahoito psoriaasissa

Suppeat kokemukset uusintahoidosta, jossa annettiin yksi Remicade-annos psoriaasin hoitoon 20 viikon pituisen jakson jälkeen, osoittavat tehon vähenevän sekä lievien tai kohtalaisten infuusioreaktioiden esiintymistiheyden lisääntyvän verrattuna tilanteeseen hoitoa aloitettaessa (ks. kohta 5.1).

Suppeat kokemukset tilanteista, joissa hoito aloitetaan uudelleen taudin pahenemisvaiheen jälkeen osoittavat infuusioreaktioiden, myös vakavien, esiintymistiheyden olevan korkeampi aloitettaessa uudella induktiohoitoannostuksella verrattuna ylläpitohoitoon joka 8. viikko (ks. kohta 4.8).

Uusintahoito eri käyttöaiheissa

Jos ylläpitohoito on keskeytetty ja hoidon aloittaminen uudelleen on tarpeen, aloitusta uudella induktioannostuksella ei suositella (ks. kohta 4.8). Tässä tilanteessa Remicaden anto pitää aloittaa uudelleen kerta-annoksella ja sen jälkeen jatkaen edellä annettuja ylläpitohoitoannossuosituksia noudattaen.

Erityiset potilasryhmät

Iäkkäät

Remicadella ei ole tehty erityisiä tutkimuksia iäkkäillä potilailla. Kliinisissä tutkimuksissa ei havaittu merkittäviä iästä riippuvia eroavuuksia puhdistumassa tai jakautumistilavuudessa. Annoksen muuttaminen iän takia ei ole tarpeen (ks. kohta 5.2). Lisätietoja Remicaden turvallisuudesta iäkkäille potilaille (ks. kohdat 4.4 ja 4.8).

Munuaisten ja/tai maksan vajaatoiminta

Remicadella ei ole tehty tutkimuksia näissä potilasryhmissä. Annossuosituksia ei voida antaa (ks. kohta 5.2).

Pediatriset potilaat

Crohnin tauti (6–17-vuotiaat)

5 mg/kg laskimoon annettuna infuusiona ja sen jälkeen 5 mg/kg lisäannokset 2 ja 6 viikon kuluttua ensimmäisestä infuusiosta, sitten 8 viikon välein. Käytettävissä olevat tiedot eivät puolla infliksimabihoidon jatkamista lapsille ja nuorille, jotka eivät ole saaneet vastetta 10 ensimmäisen hoitoviikon aikana (ks. kohta 5.1).

Joillain potilailla saatetaan tarvita lyhyempi annosväli kliinisen hyödyn ylläpitämiseksi, kun taas toisilla saattaa riittää pidempikin annosväli. Potilailla, joilla annosväliä on lyhennetty alle 8 viikkoon, haittavaikutusten riski saattaa olla suurentunut. Hoidon jatkamista lyhennetyllä annosvälillä on tarkoin harkittava niillä potilailla, joilla ei havaita hoidollista lisähyötyä annosvälin muuttamisen jälkeen.

Remicaden turvallisuutta ja tehoa alle 6-vuotiailla Crohnin tautia sairastavilla lapsilla ei ole tutkittu. Saatavissa olevan farmakokineettisen tiedon perusteella, joka on kuvattu kohdassa 5.2, ei voida antaa suosituksia annostuksesta alle 6-vuotiaille lapsille.

Haavainen koliitti (6–17-vuotiaat)

5 mg/kg laskimoon ja sen jälkeen 5 mg/kg lisäannokset 2 ja 6 viikon kuluttua ensimmäisestä infuusiosta, sitten 8 viikon välein. Käytettävissä olevat tiedot eivät puolla infliksimabihoidon jatkamista lapsipotilaille, jotka eivät ole saaneet vastetta 8 ensimmäisen hoitoviikon aikana (ks. kohta 5.1).

Remicaden turvallisuutta ja tehoa alle 6-vuotiailla haavaista koliittia sairastavilla lapsilla ei ole tutkittu. Saatavissa olevan farmakokineettisen tiedon perusteella, joka on kuvattu kohdassa 5.2, ei voida antaa suosituksia annostuksesta alle 6-vuotiaille lapsille.

Psoriaasi

Remicaden turvallisuutta ja tehoa alle 18 vuoden ikäisten lasten ja nuorten psoriaasin hoidossa ei ole varmistettu. Saatavissa olevan tiedon perusteella, joka on kuvattu kohdassa 5.2, ei voida antaa suosituksia annostuksesta.

Lastenreuma (juveniili idiopaattinen artriitti), nivelpsoriaasi ja selkärankareuma

Remicaden turvallisuutta ja tehoa alle 18 vuoden ikäisten lasten ja nuorten lastenreuman, nivelpsoriaasin ja selkärankareuman hoidossa ei ole varmistettu. Saatavissa olevan tiedon perusteella, joka on kuvattu kohdassa 5.2, ei voida antaa suosituksia annostuksesta.

Lastenreuma (juveniili reumatoidiartriitti)

Remicaden turvallisuutta ja tehoa alle 18 vuoden ikäisten lasten ja nuorten lastenreuman hoidossa ei ole varmistettu. Saatavissa olevan tiedon perusteella, joka on kuvattu kohdissa 4.8 ja 5.2, ei voida antaa suosituksia annostuksesta.

Antotapa

Remicade annetaan laskimoon 2 tunnin kestoisena infuusiona. Remicadea saaneita potilaita pitää tarkkailla vähintään 1-2 tunnin ajan infuusion lopettamisen jälkeen välittömien infuusioon liittyvien reaktioiden varalta. Ensiaputarvikkeita kuten adrenaliinia, antihistamiineja, kortikosteroideja ja intubointivälineet pitää olla saatavilla. Potilaille voidaan antaa ennalta esim. antihistamiinia, hydrokortisonia ja/tai parasetamolia ja infuusionopeutta voidaan pienentää infuusioon liittyvien reaktioiden riskin vähentämiseksi erityisesti, jos infuusioon liittyviä reaktioita on ilmennyt aiemmin (ks. kohta 4.4).

Nopeutetut infuusiot kaikissa käyttöaiheissa aikuisilla

Tarkoin valikoiduille aikuisille potilaille, jotka ovat sietäneet vähintään 3 ensimmäistä 2 tunnin kestoista Remicade-infuusiota (induktiovaihe) ja saavat ylläpitohoitoa, voidaan harkita seuraavien infuusioiden antamista vähintään 1 tunnin kestoisina. Jos nopeutetun infuusion yhteydessä ilmenee infuusioreaktio, seuraavia infuusioita annettaessa on syytä harkita hitaampaa infuusionopeutta, mikäli hoitoa jatketaan. Nopeutettuja infuusioita ei ole tutkittu yli 6 mg/kg:n annoksilla (ks. kohta 4.8).

Lääkkeen käyttöön valmistaminen ja anto, ks. kohta 6.6.

4.3 Vasta-aiheet

Yliherkkyys vaikuttavalle aineelle, muille hiiriproteiineille tai kohdassa 6.1 mainituille apuaineille.

Potilaat, joilla on tuberkuloosi tai muu vakava infektio kuten sepsis, absessi ja opportunisti-infektio (ks. kohta 4.4).

Potilaat, joilla on kohtalainen tai vaikea sydämen vajaatoiminta (NYHA:n luokat III-IV) (ks. kohdat 4.4 ja 4.8).

4.4 Varoitukset ja käyttöön liittyvät varotoimet

Jäljitettävyys

Biologisten lääkevalmisteiden jäljitettävyuden parantamiseksi on annetun valmisteen nimi ja eränumero dokumentoitava selkeästi.

Infuusioreaktiot ja yliherkkyys

Infliksiimabin käyttöön on liittynyt välittömiä infuusioreaktioita mukaan lukien anafylaktinen sokki sekä viivästyneitä yliherkkyysreaktioita (ks. kohta 4.8).

Välittömät infuusioreaktiot mukaan lukien anafylaktiset reaktiot saattavat ilmaantua joko infuusion aikana (välittömästi) tai muutaman tunnin kuluessa infuusiosta. Jos välittömiä infuusioreaktioita ilmenee, infuusio keskeytetään viipymättä. Ensiaputarvikkeita kuten adrenaliinia, antihistamiineja, kortikosteroideja ja intubointivälineet pitää olla saatavilla. Potilaille voidaan antaa ennalta hoitoa, esim. antihistamiinia, hydrokortisonia ja/tai parasetamolia, estämään lievät ja ohimenevät reaktiot. Infliksiimabille saattaa kehittyä vasta-aineita ja ne ovat olleet yhteydessä infuusioreaktioiden lisääntyneeseen esiintymiseen. Pieni osa infuusioreaktioista oli vakavia yliherkkyysreaktioita. Infliksiimabi vasta-aineiden kehittymisen ja lyhentyneen vasteen keston välillä on havaittu yhteys. Immunomodulaattorien samanaikaiseen antamiseen on liittynyt alhaisempi infliksiimabi vasta-aineiden esiintymistiheys ja infuusioreaktioiden vähentynyt ilmaantuvuus. Samanaikaisen immunomodulaattorihoidon vaikutus oli selvempi potilailla, jotka saivat jaksottaista hoitoa kuin niillä, jotka saivat ylläpitohoitoa. Potilailla, joilla immunosuppressanttihoito keskeytetään ennen Remicade-hoitoa tai sen aikana, näiden vasta-aineiden kehittyminen on todennäköisempää. Infliksiimabi vasta-aineita ei aina voida määrittää seeruminäytteistä. Vaikeiden reaktioiden ilmaantuessa on annettava oireenmukaista hoitoa eikä Remicade-infuusioita enää jatkossa saa antaa (ks. kohta 4.8).

Kliinisissä tutkimuksissa on raportoitu viivästyneitä yliherkkyysreaktioita. Käytettävissä olevat tiedot viittaavat viivästyneiden yliherkkyysreaktioiden mahdollisuuden lisääntyvän kun Remicade-tauko pitenee. Potilasta neuvotaan ottamaan välittömästi yhteyttä lääkäriin, jos jokin viivästynyt haittavaikutus ilmaantuu (ks. kohta 4.8). Jos potilas saa uusintahoitoa pitkän hoidottoman jakson jälkeen, häntä on tarkkailtava huolellisesti viivästyneen yliherkkyysreaktion oireiden ja merkkien varalta.

Infektiot

Potilaita on seurattava huolellisesti infektioiden, mukaan lukien tuberkuloosi, varalta ennen Remicade-hoitoa, sen aikana ja sen jälkeen. Koska infliksiimabin eliminaatio saattaa kestää jopa kuusi kuukautta, potilaan seuranta jatketaan koko tämän ajan. Remicade-hoitoa ei enää jatkossa saa antaa, jos potilaille kehittyy vakava infektio tai sepsis.

Varovaisuutta pitää noudattaa, kun Remicaden antamista harkitaan potilaille, joilla on krooninen infektio tai joilla on ollut toistuvia infektiota, ja jotka saavat samanaikaisesti immunosuppressiivista hoitoa. Potilaita neuvotaan välttämään altistumista mahdollisille infektiotekijöille tilanteen mukaan.

Tuumorinekroositekijä-alfa (TNF_{α}) toimii välillisenä tulehduksen aiheuttajana ja moduloi immuunivasteita. Tutkimustulokset osoittavat, että TNF_{α} :lla on keskeinen asema solunsisäisten infektioiden parantumisessa. Kliiniset kokemukset osoittavat, että joillain infliksiimabia saaneilla potilailla vastustuskyky infektioita vastaan on alentunut.

Tulee huomioida, että TNF_{α} :n suppressio saattaa peittää infektion oireita kuten kuumeen. Vakaviin infektioiden liittyvien poikkeavien kliinisten ilmenemisten sekä harvinaisiin ja poikkeuksellisiin infektioiden liittyvien tyypillisten kliinisten ilmenemisten varhainen tunnistaminen on ratkaisevan tärkeää, jotta diagnoosin ja hoidon viivästyminen minimoitaisiin.

Potilaat, jotka käyttävät TNF-salpaajia, ovat alttiimpia saamaan vakavia infektiota. Infliksiimabia saaneilla potilailla on havaittu tuberkuloosia, bakteeri-infektioita mukaan lukien sepsis ja keuhkokuume, invasiivisia sieni-, virus- ja muita opportunisti-infektioita. Jotkut näistä infektioista

ovat olleet fataaleja; yleisimmin raportoituja opportunisti-infektioita, joilla kuolleisuus on yli 5 %, ovat pneumokystoosi, kandidiaasi, listerioosi ja aspergilloosi.

Potilaita, joille kehittyy uusi infektio Remicade-hoidon aikana, tarkkaillaan huolellisesti ja heille tehdään täydellinen diagnostinen arviointi. Remicade-hoidon antaminen keskeytetään, jos potilaalle kehittyy uusi vakava infektio tai sepsis, ja hänelle aloitetaan asianmukainen antimikrobinen tai antifungaalinen hoito, kunnes infektio on saatu hallintaan.

Tuberkuloosi

Remicadea saaneilla potilailla on raportoitu aktiivista tuberkuloosia. Merkille pantavaa on, että suurimmassa osassa näistä raporteista tuberkuloosi oli muualle kuin keuhkoihin paikantuvaa, ilmeten joko paikallisena tai laajalle levinneenä tautina.

Ennen Remicade-hoidon aloittamista kaikilta potilailta on arvioitava sekä aktiivinen että inaktiivinen (latentti) tuberkuloosi. Tähän arviointiin pitää kuulua yksityiskohtainen selvitys potilaan aiemmista sairauksista mukaan lukien henkilökohtainen tuberkuloositausta tai mahdolliset aiemmat tuberkuloosikontaktit sekä aiempi ja/tai nykyinen immunosuppressanttihoito. Kaikille potilaille tehdään (paikallisia suosituksia soveltaen) asianmukaiset seulontakokeet (esim. tuberkuliinikoe, keuhkoröntgen ja/tai gammainterferonitesti). On suositeltavaa, että näiden testien suorittaminen kirjataan potilaalle annettavaan erityiseen potilaskorttiin. Koetuloksia arvioitaessa on syytä muistaa, että tuberkuliinikokeesta on mahdollista saada vääriä negatiivisia tuloksia, erityisesti vakavasti sairailta potilailta tai immunosuppressoituilla potilailta.

Jos potilaalla todetaan aktiivinen tuberkuloosi, Remicade-hoitoa ei saa aloittaa (ks. kohta 4.3).

Jos epäillään latenttia tuberkuloosia, konsultoidaan tuberkuloosin hoitoon perehtynyttä lääkäriä. Kaikissa alla kuvatuissa tilanteissa on Remicaden hyöty/haitta -suhdetta harkittava erittäin huolellisesti.

Jos todetaan inaktiivinen (latentti) tuberkuloosi, latentin tuberkuloosin hoitoon on aloitettava tuberkuloosilääkitys paikallisten hoitosuositusten mukaisesti ennen Remicade-hoidon aloittamista.

Potilaille, joilla on useita tai merkittäviä tuberkuloosin riskitekijöitä ja joilla tulos latentin tuberkuloosin seulontakokeesta oli negatiivinen, pitää harkita tuberkuloosilääkitystä ennen Remicade-hoidon aloittamista.

Tuberkuloosilääkitystä pitää myös harkita ennen Remicade-hoidon aloittamista potilaille, joilla on aiemmin ollut latentti tai aktiivinen tuberkuloosi, ja joilla asianmukaisen lääkekuurin antoa ei voida varmistaa.

Muutamia tapauksia aktiivista tuberkuloosia on raportoitu Remicade-hoitoa saaneilla potilailla latentin tuberkuloosin hoidon aikana sekä sen jälkeen.

Kaikkia potilaita neuvotaan ottamaan yhteyttä terveydenhoitohenkilökuntaan, jos Remicade-hoidon aikana tai sen jälkeen ilmenee mahdollisia tuberkuloosin merkkejä ja/tai oireita (kuten itsepintaista yskää, laihtumista/painon alenemista, lievää kuumetta).

Invasiiviset sieni-infektiot

Remicade-hoitoa saavilla potilailla on syytä epäillä invasiivista sieni-infektiota kuten aspergilloosia, kandidiaasia, pneumokystoosia, histoplasmoosia, koksidioidomykoosia tai blastomykoosia, jos heille kehittyy vakava systeeminen sairaus. Lisäksi näitä potilaita tutkittaessa on syytä jo aikaisessa vaiheessa konsultoida invasiivisten sieni-infektioiden diagnoosiin ja hoitoon perehtynyttä lääkäriä.

Invasiiviset sieni-infektiot voivat ilmetä ennemmin laajalle levinneinä kuin paikallisina sairauksina. Antigeeni- sekä vasta-ainetestit voivat olla negatiivisia joillain potilailla, joilla on aktiivinen infektio. Asianmukaista empiiristä hoitoa on syytä harkita samalla kun tehdään diagnostinen arvio ottaen huomioon sekä vaikean sieni-infektion riskin että sienilääkityksen riskit.

Potilaille, jotka ovat asuneet tai matkustaneet alueilla, joissa invasiivisia sieni-infektioita kuten histoplasmoosia, koksidioidomykoosia tai blastomykoosia esiintyy endeemisenä, Remicade-hoidon hyödyt ja riskit on arvioitava huolellisesti ennen Remicade-hoidon aloittamista.

Fistuloiva Crohnin tauti

Potilaille, joilla on fistuloiva Crohnin tauti ja akuutteja märkiviä fisteleitä, ei pidä aloittaa Remicade-hoitoa ennen kuin mahdollisen infektion lähde, erityisesti absessi, on suljettu pois (ks. kohta 4.3).

B-hepatiitin (HBV) reaktivaatio

B-hepatiitin reaktivaatiota on esiintynyt potilailla, jotka ovat saaneet TNF-estäjää mukaan lukien infliksimabi ja jotka ovat tämän viruksen kroonisia kantajia. Jotkut tapauksista ovat johtaneet kuolemaan.

Potilailta pitää testata HBV-infektio ennen Remicade-hoidon aloitusta. Jos HBV-infektiotestin tulos on positiivinen, on suositeltavaa konsultoida hepatiitti B:n hoitoon erikoistunutta lääkäriä. HBV:n kantajia, joille Remicade-hoito on tarpeen, tarkkaillaan huolellisesti aktiivisen HBV-infektion merkkien ja oireiden varalta hoidon ajan sekä useita kuukausia hoidon lopettamisen jälkeen. Ei ole olemassa riittäviä tietoja HBV:tä kantavien potilaiden HBV-reaktivaation estosta käytettäessä viruslääkkeitä samanaikaisesti TNF-estäjän kanssa. Jos potilaalle kehittyy HBV-infektion reaktivaatio, Remicade-hoito lopetetaan ja aloitetaan tehokas antiviraalinen lääkitys sekä asianmukainen supportiivinen hoito.

Maksaan ja sappeen liittyvät tapahtumat

Remicaden markkinoillaolon aikana on havaittu ikterusta ja ei-tarttuvaa hepatiittia, joista muutamissa on todettu autoimmunihepatiitin piirteitä. Yksittäisiä maksansiirtoon tai kuolemaan johtaneita maksan vajaatoiminnan tapauksia on havaittu. Jos potilaalla on maksan vajaatoiminnan oireita tai merkkejä, häneltä arvioidaan maksavauriota osoittavat merkit. Jos kehittyy ikterusta ja/tai ALAT-arvo kohoa vähintään 5-kertaiseksi normaalin ylärajasta, Remicade-hoito keskeytetään ja poikkeavuus selvitetään tarkasti.

TNF-alfa-estäjän ja anakinran samanaikainen käyttö

Kliinisissä tutkimuksissa todettiin vakavia infektiota ja neutropeniaa annettaessa samanaikaisesti anakinraa ja toista TNF $_{\alpha}$ -estäjää etanerseptiä, mutta yhdistelmähoidolla ei saatu kliinistä lisähyötyä verrattuna hoitoon pelkästään etanerseptillä. Etanerseptin ja anakinran yhdistelmähoidolla havaittujen haittavaikutusten luonteen huomioiden samanlaista toksisuutta voi olla odotettavissa käytettäessä anakinraa myös yhdessä muiden TNF $_{\alpha}$ -estäjien kanssa. Siksi yhdistelmähoitoa Remicadella ja anakinralla ei suositella.

TNF-alfa-estäjän ja abataseptin samanaikainen käyttö

Kliinisissä tutkimuksissa TNF-estäjän ja abataseptin samanaikaiseen käyttöön on liittynyt infektioiden, mukaan lukien vakavien infektioiden, lisääntynyt riski ilman kliinistä lisähyötyä verrattuna hoitoon pelkällä TNF-estäjällä. Remicaden ja abataseptin yhdistelmähoitoa ei suositella.

Muiden biologisten lääkkeiden samanaikainen käyttö

Infliksimabin käytöstä samanaikaisesti muiden, samaan käyttöaiheeseen kuin infliksimabi tarkoitettujen biologisten lääkkeiden kanssa ei ole riittävästi tietoa. Infliksimabin samanaikaista käyttöä näiden biologisten lääkkeiden kanssa ei suositella johtuen infektioriskin suurenemisen mahdollisuudesta sekä muista mahdollisista farmakologisista yhteisvaikutuksista.

Vaihtaminen biologisesta DMARD-lääkkeestä toiseen

Varovaisuutta on noudatettava ja potilaiden seuranta jatkettava, kun vaihdetaan biologisesta lääkevalmisteesta toiseen, sillä biologisten aktiivisuuksien päällekkäisyys saattaa entisestään lisätä haittavaikutusten, muun muassa infektioiden, riskiä.

Rokotukset

On suositeltavaa, että potilailla, jos mahdollista, saatetaan kaikki yleisen rokotusohjelman mukaiset rokotukset ajan tasalle ennen Remicade-hoidon aloitusta. Infliksimabi-hoitoa saaville potilaille voidaan antaa samanaikaisesti rokotuksia, pois lukien elävät rokotteet (ks. kohdat 4.5 ja 4.6).

ASPIRE-tutkimuksessa 90 nivelreumaa sairastavan aikuispotilaan alaryhmän jokaisessa hoitoryhmässä (metotreksaatti ja plasebo [n = 17], 3 mg/kg [n = 27] tai 6 mg/kg Remicadea [n = 46]) vastaava osuus potilaista muodosti kliinisesti tehokkaan kaksinkertaisen titterin nousun polyvalenttiselle pneumokokkirokotteelle. Tämä osoitti, että Remicade ei vaikuttanut T-soluista riippumattomaan humoraaliseen immuunivasteeseen. Kuitenkin useista käyttöaiheista (esim. nivelreuma, psoriasis, Crohnin tauti) kirjallisuudessa julkaistut tutkimukset osoittavat, että anti-TNF-hoidon, mukaan lukien Remicade, aikana saadut ei-elävät rokotteet voivat saada aikaan matalampia immuunivasteita, kuin potilailla, jotka eivät saa anti-TNF-hoitoa.

Elävät rokotteet/hoidolliset tartunnanaiheuttajat

Anti-TNF-hoitoa saavilla potilailla on vain rajallisesti tietoa vaikutuksista rokotevasteeseen eläviä mikrobeja sisältäville rokotteille tai näiden rokotteiden sisältämien mikrobien aiheuttamista sekundaari-infektioista. Elävien rokotteiden käyttö voi johtaa kliinisiin infektioihin, mukaan lukien laajalle levinneisiin infektioihin. Eläviä rokotteita ei suositella annettavan samanaikaisesti Remicaden kanssa.

Imeväisen altistuminen sikiökaudella

Imeväisillä, jotka altistuivat sikiökaudella infliksimabille, on raportoitu kuolemaan johtaneita, laajalle levinneitä Bacillus Calmette-Guérin (BCG) -infektioita, kun he ovat saaneet BCG-rokotteen syntymän jälkeen. On suositeltavaa odottaa 12 kuukautta syntymän jälkeen, ennen kuin eläviä rokotteita annetaan sikiökaudella infliksimabille altistuneille imeväisille. Jos imeväisen seerumin infliksimabitasot ovat havaitsemattomalla tasolla tai infliksimabia on annettu vain ensimmäisen raskauskolmanneksen aikana, elävien rokotteiden antamista voidaan harkita aikaisemmin, jos imeväisen katsotaan selkeästi siitä kliinisesti hyötyvän (ks. kohta 4.6).

Imeväisen altistuminen rintamaidon kautta

Eläviä mikrobeja sisältävän rokotteen antaminen rintaruokitulle imeväiselle ei ole suositeltavaa, kun äiti saa infliksimabia, ellei imeväisen seerumin infliksimabitasot ole havaitsemattomalla tasolla (ks. Kohta 4.6).

Hoidolliset tartunnanaiheuttajat

Hoidollisten tartunnanaiheuttajien, kuten elävien heikennettyjen bakteerien, muunlainen käyttö (esim. BCG-rokote virtsarakon instillaatioon syövän hoidossa) voi johtaa kliinisiin infektioihin, mukaan lukien laajalle levinneisiin infektioihin. On suositeltavaa, että hoidollisia tartunnanaiheuttajia ei anneta samanaikaisesti Remicaden kanssa.

Autoimmuuniprosessi

Anti-TNF-hoidon aiheuttama suhteellinen TNF α -vaje saattaa johtaa autoimmuuniprosessin käynnistymiseen. Jos potilaalle kehittyy lupuksen (lupus erythematosus) tapaiseen oireyhtymään viittaavia oireita Remicade-lääkityksen seurauksena ja jos potilaalle kehittyy vasta-aineita kaksisäikeiselle DNA:lle, Remicade-hoitoa ei enää jatkossa saa antaa (ks. kohta 4.8).

Neurologiset tapahtumat

TNF-estäjien käyttöön, mukaan lukien infliksimabi, on liittynyt keskushermoston demyelinisoivien sairauksien, mukaan lukien multippeli skleroosin, sekä perifeeristen demyelinisoivien sairauksien, mukaan lukien Guillain-Barrén oireyhtymän, ilmaantumisia tai kliinisten oireiden ja/tai röntgenkuvissa nähtävien löydösten pahenemisia. Jos potilaalla on aiempi tai äskettäin puhjennut demyelinisoiva sairaus, anti-TNF-hoidon hyödyt ja haitat on arvioitava huolellisesti ennen Remicade-hoidon aloitusta. Remicade-hoidon lopettamista pitää harkita, jos näitä sairauksia ilmaantuu.

Maligniteetit ja lymfoproliferatiiviset sairaudet

TNF-salpaajilla tehdyissä kontrolloiduissa kliinisissä tutkimuksissa on TNF-salpaajia saaneilla todettu enemmän maligniteetteja mukaan lukien lymfoomia kuin verrokkiryhmän potilailla. Kaikissa hyväksytyissä käyttöaiheissa Remicadella tehdyissä kliinisissä tutkimuksissa lymfoomien esiintymistiheys Remicadea saaneilla potilailla oli suurempi kuin normaaliväestössä on odotettavissa, mutta lymfoomien ilmaantuminen oli harvinaista. Markkinoillaolon aikaisessa seurannassa on TNF-antagonisteja saaneilla potilailla raportoitu leukemiaa. Taustalla oleva lymfooma- ja leukemiariski on

suurentunut nivelreumapotilailla, joilla on pitkäikäinen, hyvin aktiivinen ja tulehduksellinen tauti, mikä vaikeuttaa riskin arviointia.

Eksploratiivisessa kliinisessä tutkimuksessa, jossa arvioitiin Remicaden käyttöä kohtalaista tai vaikeaa keuhkohtaumatauti (COPD) sairastavilla potilailla, Remicadea saaneilla raportoitiin enemmän maligniteetteja kuin verrokkiryhmässä. Kaikki potilaat olivat tupakoineet runsaasti. Varovaisuutta on noudatettava harkittaessa hoitoa potilaille, joilla maligniteettiriski on kohonnut runsaan tupakoinnin vuoksi.

Nykytiedon mukaan lymfoomien tai muiden maligniteettien kehittymisen mahdollisuutta ei voi sulkea pois TNF-salpaajahoitoa saaneilla potilailla (ks. kohta 4.8). Varovaisuutta on noudatettava harkittaessa TNF-salpaajahoitoa potilaille, joilla on aiemmin todettu maligniteetti tai kun harkitaan hoidon jatkamista potilaille, joille kehittyy maligniteetti.

Varovaisuutta on noudatettava myös psoriaasipotilailla, jotka ovat aiemmin saaneet laajasti immunosuppressanttihoitoa tai pitkäaikaisesti PUVA-hoitoa.

TNF-estäjiä saaneilla lapsilla, nuorilla ja nuorilla aikuisilla (22-vuotiailla ja sitä nuoremmilla) on markkinoillaolon aikaisessa seurannassa raportoitu maligniteetteja, joista osa on johtanut kuolemaan. Potilaat olivat aloittaneet hoidon viimeistään 18 vuoden iässä. Noin puolet tapauksista oli lymfoomia. Muut olivat erilaisia maligniteetteja ja niihin kuului harvinaisia maligniteetteja, jotka tavallisesti liittyvät immunosuppressioon. Maligniteettien kehittymisen mahdollisuutta ei voi sulkea pois TNF-estäjiä saaneilla potilailla.

Markkinoillaoloaikana on raportoitu hepatospleenistä T-solulyymfoomaa (HSTCL) potilailla, joita on hoidettu TNF-salpaajilla, mukaan lukien infliksimabi. Tällä harvinaisella T-solulyymfooma -tyypillä on hyvin aggressiivinen taudinkulku ja se johtaa yleensä kuolemaan. Lähes kaikki potilaat olivat saaneet atsatiopriini- tai 6-merkaptopuriinihoitoa samanaikaisesti tai välittömästi ennen TNF-salpaajahoitoa. Suuri enemmistö Remicadeen liittyvistä tapauksista on esiintynyt Crohnin tautia tai haavaista koliittia sairastavilla potilailla, ja useimmat tapauksista raportoitiin kasvuikäisillä tai nuorilla aikuisilla miehillä. Atsatiopriinin tai 6-merkaptopuriinin kanssa yhdessä annettavan Remicade-yhdistelmähoidon mahdollista riskiä pitää harkita tarkkaan. Hepatospleenisen T-solulyymfooman riskiä ei voida sulkea pois Remicade-hoitoa saavilla potilailla (ks. kohta 4.8).

Melanoomaa ja merkelinsolukarsinoomaa on raportoitu TNF-salpaajahoitoa, mukaan lukien Remicadea, saaneilla potilailla (ks. kohta 4.8). On suositeltavaa tehdä säännöllinen ihotutkimus, erityisesti potilaille, joilla on ihosyövän riskitekijöitä.

Retrospektiivisessä, väestöpohjaisessa kohorttitutkimuksessa, jossa käytettiin tietoja Ruotsin kansallisista terveydenhuollon rekistereistä, havaittiin infliksimabia saaneilla nivelreumaa sairastavilla naisilla kohdunkaulan syövän lisääntyneen verrattuna potilaisiin, jotka eivät olleet saaneet biologista lääkettä, tai normaaliväestöön, mukaan lukien yli 60-vuotiaat. Remicade-hoitoa saavien naisten, myös yli 60-vuotiaiden, säännöllisiä seulontatutkimuksia pitää jatkaa.

Kaikkia niitä haavaista koliittia sairastavia potilaita, joilla on lisääntynyt dysplasian tai paksusuolisyövän riski (esim. potilaat, joilla on pitkäaikainen haavainen koliitti tai primaari sklerosoiva sappitietulehdus) tai joilla on aiemmin ollut dysplasia tai paksusuolisyöpä, pitää tarkkailla dysplasian varalta säännöllisin väliajoin ennen hoitoa sekä koko sairausjakson ajan. Tähän seurantaan pitää kuulua kolonoskopia ja biopsiat paikallisten suositusten mukaisesti. Tämänhetkiset tiedot eivät osoita, että infliksimabihoito vaikuttaisi dysplasian tai paksusuolisyövän kehittymisen riskiin.

Koska syöpävaaran lisääntymisen mahdollisuutta ei ole osoitettu Remicade-hoitoa saavilla potilailla, joilla on äskettäin diagnosoitu dysplasia, lääkärin pitää huolellisesti arvioida yksittäiselle potilaalle hoidon jatkamisesta aiheutuvat haitat ja hyödyt.

Sydämen vajaatoiminta

Remicadea on käytettävä varoen potilailla, joilla on lievä sydämen vajaatoiminta (NYHA:n luokat I-II). Potilaiden tilaa seurataan tarkoin. Remicade-hoitoa ei saa jatkaa potilailla, joille ilmaantuu uusia tai pahenevia sydämen vajaatoiminnan oireita (ks. kohdat 4.3 ja 4.8).

Hematologiset reaktiot

TNF-estäjiä, mukaan lukien Remicadea, saaneilla potilailla on raportoitu pansytopeniaa, leukopeniaa, neutropeniaa ja trombosytopeniaa. Kaikkia potilaita pitää neuvota hakeutumaan välittömästi lääkärin hoitoon, jos heille kehittyy veren dyskrasiaan viittaavia merkkejä ja oireita (esim. itsepintaista kuumetta, mustelmia, verenvuotoa, kalpeutta). Remicade-hoidon lopettamista pitää harkita potilaille, joilla on varmistettu olevan merkittäviä hematologisia poikkeamia.

Muut

Remicade-hoitoa saaneille potilaille tehdyistä kirurgisista toimenpiteistä, mukaan lukien artroplastia, on vain rajoitetusti turvallisuustietoa. Infliksimabin pitkä puoliintumisaika pitää ottaa huomioon, jos suunnitellaan kirurgista toimenpidettä. Kirurgista hoitoa tarvitsevaa potilasta, joka saa Remicadea, on tarkkailtava huolellisesti infektioiden varalta. Tilanteen mukaan on ryhdyttävä asianmukaisiin toimenpiteisiin.

Crohnin taudin hoidon epäonnistuminen voi merkitä pitkälle edenneiden fibroottisten striktuuroiden esiintymistä, jotka saattavat vaatia kirurgista hoitoa. Ei ole olemassa näyttöä, että infliksimabi pahentaisi tai aiheuttaisi fibroottisia striktuuroita.

Erietyiset potilasryhmät

Iäkkäät

Vakavien infektioiden ilmaantuvuus Remicade-hoitoa saaneilla 65-vuotiailla ja sitä vanhemmilla potilailla oli suurempi kuin alle 65-vuotiailla. Jotkut näistä tapauksista johtivat kuolemaan. Infektioiden riskiin on kiinnitettävä erityistä huomiota hoidettaessa iäkkäitä (ks. kohta 4.8).

Pediatriiset potilaat

Infektiot

Kliinisissä tutkimuksissa infektiota on raportoitu useammin lapsipotilailla kuin aikuisilla (ks. kohta 4.8).

Rokotukset

On suositeltavaa, että lapsipotilailla, jos mahdollista, saatetaan kaikki yleisen rokotusohjelman mukaiset rokotukset ajan tasalle ennen Remicade-hoidon aloitusta. Infliksimabi-hoitoa saaville pediatriisille potilaille voidaan antaa samanaikaisesti rokotuksia, pois lukien elävät rokotteet (ks. kohdat 4.5 ja 4.6).

Maligniteetit ja lymfoproliferatiiviset sairaudet

TNF-estäjiä saaneilla lapsilla, nuorilla ja nuorilla aikuisilla (22-vuotiailla ja sitä nuoremmilla) on markkinoillaolon aikaisessa seurannassa raportoitu maligniteetteja, joista osa on johtanut kuolemaan. Noin puolet tapauksista oli lymfoomia. Muut olivat erilaisia maligniteetteja ja niihin kuului harvinaisia maligniteetteja, jotka tavallisesti liittyvät immunosuppressioon. Maligniteettien kehittymisen mahdollisuutta ei voi sulkea pois TNF-estäjiä saaneilla lapsilla ja nuorilla.

Hepatospleenista T-solulymfoomaa on raportoitu markkinoillaolon aikaisessa seurannassa potilailla, jotka ovat saaneet TNF-salpaajia mukaan lukien infliksimabia. Tämä T-solulymfooman harvinainen muoto on erittäin aggressiivinen sairaus ja johtaa usein kuolemaan. Lähes kaikki potilaat olivat saaneet atsatiopriini- tai 6-merkaptopuriinihoitoa samanaikaisesti tai välittömästi ennen TNF-salpaajahoitoa. Suuri enemmistö Remicadeen liittyvistä tapauksista on esiintynyt potilailla, joilla on Crohnin tauti tai haavainen koliitti ja useimmat tapauksista raportoitiin kasvuikäisillä tai nuorilla aikuisilla miehillä. Atsatiopriinin tai 6-merkaptopuriinin ja Remicaden yhdistelmähoidon mahdollista riskiä on mietittävä tarkoin. Hepatospleenisen T-solulymfooman kehittymisen riskiä Remicade-hoitoa saavilla potilailla ei voida sulkea pois (ks. kohta 4.8).

Natriumpitoisuus

Remicade sisältää alle 1 mmol natriumia (23 mg) per annos eli se on käytännössä natriumiton. Remicade kuitenkin laimennetaan 9 mg/ml (0,9 %) natriumkloridi-infuusionesteseen. Tämä tulee ottaa huomioon potilailla, jotka noudattavat vähäsuolaista ruokavaliota (ks. kohta 6.6).

4.5 Yhteisvaikutukset muiden lääkevalmisteiden kanssa sekä muut yhteisvaikutukset

Yhteisvaikutustutkimuksia ei ole tehty.

Nivelreuma-, nivelpsoriaasi- ja Crohnin tautipotilailla on havaittu merkkejä, että metotreksaatin ja muiden immunomodulaattoreiden samanaikainen käyttö vähentää infliksimabi vasta-aineiden muodostumista ja lisää infliksimabin pitoisuutta plasmassa. Tulokset ovat kuitenkin epävarmoja johtuen seerumin infliksimabin ja infliksimabi vasta-aineiden määrittymenetelmien rajoituksista.

Kortikosteroideilla ei näytä olevan kliinisesti merkityksellistä vaikutusta infliksimabin farmakokinetiikkaan.

Yhdistelmähoitoa Remicadella ja muilla Remicaden kanssa samaan käyttöaiheeseen annettavilla biologisilla lääkkeillä, mukaan lukien anakinra ja abatasepti, ei suositella (ks. kohta 4.4).

On suositeltavaa, että eläviä mikrobeja sisältäviä rokotteita ei anneta samanaikaisesti Remicaden kanssa. Eläviä rokotteita ei myöskään suositella annettavan sikiökaudella infliksimabille altistuneille imeväisille 12 kuukauteen syntymän jälkeen. Jos imeväisen seerumin infliksimabitasot ovat havaitsemattomalla tasolla tai infliksimabia on annettu vain ensimmäisen raskauskolmanneksen aikana, elävien rokotteiden antamista voidaan harkita aikaisemmin, jos imeväisen katsotaan selkeästi siitä kliinisesti hyötyvän (ks. kohta 4.4).

Eläviä mikrobeja sisältävän rokotteen antaminen rintaruokitulle imeväiselle ei ole suositeltavaa, kun äiti saa infliksimabia, ellei imeväisen seerumin infliksimabitasot ole havaitsemattomalla tasolla (ks. Kohdat 4.4 ja 4.6).

On suositeltavaa, että hoidollisia tartunnanaiheuttajia ei anneta samanaikaisesti Remicaden kanssa. (ks. kohta 4.4).

4.6 Hedelmällisyys, raskaus ja imetys

Naiset, jotka voivat tulla raskaaksi

Naisten, jotka voivat tulla raskaaksi, pitää harkita asianmukaisen ehkäisyn käyttöä ja jatkaa sen käyttöä vähintään 6 kuukautta viimeisen Remicade-hoidon jälkeen.

Raskaus

Kohtalainen määrä prospektiivisesti seurattuja raskauksia, joihin on liittynyt infliksimabialtistus ja jotka johtivat elävänä syntymiseen tiedossa olevin lopputuloksin, mukaan lukien noin 1100 raskautta, joihin on liittynyt infliksimabialtistus ensimmäisen raskauskolmanneksen aikana, eivät viittaa epämuodostumien määrän lisääntymiseen vastasyntyneissä.

Pohjois-Euroopassa tehdystä havainnoivasta tutkimuksesta saatujen tietojen perusteella infliksimabille (joko immunomodulaattorien/kortikosteroidien kanssa tai ilman, 270 raskautta) raskauden aikana altistuneilla naisilla havaittiin kohonnut riski seuraaville (OR, 95 % CI; p-arvo): keisarinleikkaus (1,50, 1,14–1,96; p = 0,0032), ennenaikainen synnytys (1,48, 1,05–2,09; p = 0,024), pienikokoisuus gestaatioikään nähden (2,79, 1,54–5,04; p = 0,0007) ja alhainen syntymäpaino (2,03, 1,41–2,94; p = 0,0002) verrattuna naisiin, jotka olivat saaneet pelkästään immunomodulaattoreita ja/tai kortikosteroideja (6 460 raskautta). Infliksimabialtistuksen mahdollinen myötäväikutus ja/tai taustalla olevan sairauden vaikeusasteen vaikutus näihin tuloksiin on edelleen epäselvä.

Johtuen TNF α -inhibitiosta, raskauden aikana annettu infliksimabi saattaa vaikuttaa vastasyntyneen normaaliin immuunivasteeseen. Kehitystoksisuus tutkimuksessa, joka tehtiin hiirillä käyttäen

analogista vasta-ainetta, joka selektiivisesti estää hiirten TNF α :n funktionaalista aktiiviteettia, ei löytynyt todisteita emoon tai sikiöön liittyvästä toksisuudesta tai teratogeenisuudesta (ks. kohta 5.3).

On vain vähän tietoja kliinisestä käytöstä. Infliksimabia tulee käyttää raskauden aikana vain, jos se on selkeästi tarpeen.

Infliksimabi läpäisee istukan ja sitä on havaittu imeväisten seerumissa jopa 12 kuukauden ajan syntymän jälkeen. Sikiökaudella infliksimabille altistuneilla imeväisillä saattaa olla suurentunut infektioriski, mukaan lukien vakavat, laajalle levinneet infektiot, jotka voivat johtaa kuolemaan. Elävien rokotteiden (esim. BCG-rokotteen) antamista sikiökaudella infliksimabille altistuneille imeväisille ei suositella 12 kuukauteen syntymän jälkeen (ks. kohdat 4.4 ja 4.5). Jos imeväisen seerumin infliksimabitasot ovat havaitsemattomalla tasolla tai infliksimabia on annettu vain ensimmäisen raskauskolmanneksen aikana, elävien rokotteiden antamista voidaan harkita aikaisemmin, jos imeväisen katsotaan selkeästi siitä kliinisesti hyötyvän. Agranulosytoosia on myös raportoitu (ks. kohta 4.8).

Imetyks

Julkaistusta kirjallisuudesta saatavat rajalliset tiedot osoittavat, että vähäisiä määriä infliksimabia on havaittu rintamaidossa pitoisuuksina, jotka ovat enintään 5% äidin seerumin tasosta. Infliksimabia on havaittu myös imeväisen seerumissa rintamaidon kautta tapahtuvan infliksimabi altistuksen jälkeen. Vaikka systeemisen altistuksen oletetaan olevan rintaruokitulla imeväisellä pieni, koska infliksimabi hajoaa suurilta osin ruoansulatuskanavassa, ei eläviä mikrobeja sisältävien rokotteiden antaminen rintaruokituille imeväisille ole suositeltavaa silloin kun äiti saa infliksimabia, ellei imeväisen seerumin infliksimabitasot ole havaitsemattomalla tasolla. Infliksimabia voidaan harkita käytettäväksi imetyksen aikana.

Hedelmällisyys

Ei ole riittävästi prekliinistä tietoa, jotta voitaisiin tehdä johtopäätöksiä infliksimabin vaikutuksesta lisääntymiskykyyn ja yleisiin lisääntymistoimintoihin (ks. kohta 5.3).

4.7 Vaikutus ajokykyyn ja koneidenkäyttökykyyn

Remicadella saattaa olla vähäinen vaikutus ajokykyyn ja koneidenkäyttökykyyn. Remicaden annon jälkeen saattaa ilmetä heitehuimausta (ks. kohta 4.8).

4.8 Haittavaikutukset

Turvallisuusprofiilin yhteenveto

Ylähengitystieinfektio oli yleisin kliinisissä tutkimuksissa raportoitu haittavaikutus. Sitä ilmeni 25,3 %:lla infliksimabia saaneista potilaista ja 16,5 %:lla verrokkipotilaista. TNF-salpaajien käyttöön liittyneet vakavimmat Remicadella raportoidut haittavaikutukset olivat B-hepatiitin (HBV) reaktivaatio, kongestiivinen sydämen vajaatoiminta, vakavat infektiot (mukaan lukien sepsis, opportunistiset infektiot ja tuberkuloosi), seerumitauti (viivästyneet yliherkkyysoireet), hematologiset reaktiot, systeeminen lupus erythematosus/lupuksen kaltainen oireyhtymä, demyelinoivat sairaudet, maksaan ja sappiin liittyvät tilat, lymfooma, hepatospleeninen T-solulymfooma, leukemia, merkelinsolukarsinoma, melanooma, pediatriininen syöpä, sarkoidoosi/sarkoidoosin kaltainen reaktio, intestinaalinen tai perianaalinen absessi (Crohnin taudissa) ja vakavat infuusioreaktiot (ks. kohta 4.4).

Haittavaikutustaulukko

Taulukossa 1 on lueteltu haittavaikutukset perustuen kliinisistä tutkimuksista saatuihin tietoihin sekä markkinoillaolon aikaisessa seurannassa raportoituja haittavaikutuksia, joista jotkut ovat olleet kuolemaan johtaneita. Haittavaikutukset on lueteltu elinjärjestelmäluokkien mukaan käyttäen seuraavanlaista esiintymistiheyden luokittelua: hyvin yleinen ($\geq 1/10$); yleinen ($\geq 1/100$, $< 1/10$); melko harvinainen ($\geq 1/1\,000$, $< 1/100$); harvinainen ($\geq 1/10\,000$, $< 1/1\,000$); hyvin harvinainen ($< 1/10\,000$); tuntematon (koska saatavissa oleva tieto ei riitä arviointiin). Haittavaikutukset on esitetty kussakin yleisyysluokassa haittavaikutuksen vakavuuden mukaan alenevassa järjestyksessä.

Taulukko 1

Haittavaikutukset kliinisissä tutkimuksissa ja markkinoillaolon aikaisessa seurannassa

Infektiot	<p>Hyvin yleinen: Virusinfektio (esim. influenssa, herpes-virusinfektio)</p> <p>Yleinen: Bakteeri-infektiot (esim. sepsis, selluliitti, absessi)</p> <p>Melko harvinainen: Tuberkuloosi, sieni-infektiot (esim. kandidiaasi, kynsisilsa)</p> <p>Harvinainen: Aivokalvotulehdus, opportunisti-infektiot (kuten invasiiviset sieni-infektiot [pneumokystoosi, histoplasmoosi, aspergilloosi, koksidioidomykoosi, kryptokokkoosi, blastomykoosi], bakteeri-infektiot [poikkeava mykobakteeri-infektio, listerioosi, salmonelloosi] ja virusinfektiot [sytomegalovirus]), loisinfektiot, B-hepatiitin reaktivaatio</p> <p>Tuntematon: Rokotteen aiheuttama infektio (sikiökaudella infliksimabile altistumisen jälkeen)*</p>
Hyvän- ja pahanlaatuiset kasvaimet (mukaan lukien kystat ja polyypit)	<p>Harvinainen: Lymfooma, non-Hodgkinin lymfooma, Hodgkinin tauti, leukemia, melanooma, kohdunkaulan syöpä</p> <p>Tuntematon: Hepatospleeninen T-solulymfooma (ensisijaisesti kasvuikäisillä ja nuorilla aikuisilla miehillä, joilla on Crohnin tauti tai haavainen koliitti), merkelinsolukarsinooma, Kaposin sarkooma</p>
Veri ja imukudos	<p>Yleinen: Neutropenia, leukopenia, anemia, lymfadenopatia</p> <p>Melko harvinainen: Trombosytopenia, lymfopenia, lymfosytoosi</p> <p>Harvinainen: Agranulosytoosi (muun muassa sikiökaudella infliksimabile altistuneilla imeväisillä), tromboottinen trombosytopeeninen purppura, pansytopenia, hemolyyttinen anemia, idiopaattinen trombosytopeeninen purppura</p>
Immuunijärjestelmä	<p>Yleinen: Allerginen hengitystieoire</p> <p>Melko harvinainen: Anafylaktinen reaktio, lupuksen kaltainen oireyhtymä, seerumitauti tai seerumitaudin kaltainen reaktio</p> <p>Harvinainen: Anafylaktinen sokki, vaskuliitti, sarkoidoosin kaltainen reaktio</p>
Aineenvaihdunta ja ravitsemus	<p>Melko harvinainen: Dyslipidemia</p>
Psykkiset häiriöt	<p>Yleinen: Masennus, unettomuus</p> <p>Melko harvinainen: Muistinmenetykset, levottomuus, sekavuus, uneliaisuus, hermostuneisuus</p> <p>Harvinainen: Apatia</p>
Hermosto	<p>Hyvin yleinen: Päänsärky</p> <p>Yleinen: Huimaus, heitehuimaus, heikentynyt tunto, tuntoharha</p> <p>Melko harvinainen: Kouristuskohtaus, neuropatia</p> <p>Harvinainen: Selkäytimen poikittaistulehdus, keskushermoston demyelinisoiva sairaus (multippeli skleroosia muistuttava sairaus ja optinen neuritti), perifeeriset demyelinisoivat sairaudet (kuten Guillain-Barrén oireyhtymä, krooninen inflammatorinen demyelinisoiva polyneuropatia ja multifokaalinen motorinen neuropatia)</p> <p>Tuntematon: Aivoverenkiertohäiriö, joka ajoittuu lähelle infuusion ajankohtaa</p>

Silmät	Yleinen: Konjunktiviitti Melko harvinainen: Sarveiskalvotulehdus, periorbitaalinen turvotus, luomirauhasen tulehdus Harvinainen: Endoftalmiitti Tunteaton: Ohimenevä näkökyvyn menetys infuusion aikana tai 2 tunnin kuluessa infuusiosta
Sydän	Yleinen: Takykardia, palpitaatio Melko harvinainen: Sydämen vajaatoiminta (ilmaantumisen tai pahaneminen), rytmihäiriö, pyörtyminen, bradykardia Harvinainen: Syanoosi, perikardiaalinen effuusio Tunteaton: Sydänlihaskemia/sydäninfarkti
Verisuonisto	Yleinen: Hypotensio, hypertensio, ekkymoosi, kuumat aallot, punastuminen Melko harvinainen: Perifeerinen iskemia, tromboflebiitti, hematooma Harvinainen: Verenkiertoon liittyvä toimintahäiriö, petekkia, vasospasmi
Hengityselimet, rintakehä ja välikarsina	Hyvin yleinen: Ylähengitystieinfektio, sinuiitti Yleinen: Alahengitystieinfektio (esim. bronkiitti, pneumonia), hengenahdistus, nenäverenvuoto Melko harvinainen: Keuhkoedeema, bronkospasmi, pleuriitti, pleuraeffuusio Harvinainen: Interstitiaalinen keuhkosairaus (mukaan lukien nopeasti etenevä sairaus, keuhkofibroosi ja pneumoniitti)
Ruoansulatuselimistö	Hyvin yleinen: Vatsakipu, pahoinvointi Yleinen: Gastrointestinaalinen verenvuoto, ripuli, dyspepsia, gastroesofageaalinen refluksi, ummetus Melko harvinainen: Suolen puhkeama, suolen ahtauma, divertikuliitti, pankreatiitti, huulitulehdus
Maksa ja sappi	Yleinen: Epänormaali maksan toiminta, aminotransferaasiarvojen kohoaminen Melko harvinainen: Maksatulehdus, hepatosellulaarinen vaurio, sappirakkotulehdus Harvinainen: Autoimmuunihepatiitti, ikterus Tunteaton: Maksan vajaatoiminta
Iho ja ihonalainen kudος	Yleinen: Psoriaasin puhkeaminen tai pahaneminen, myös märkärakkulaisen psoriaasin (ensisijaisesti kämmeniin ja jalkapohjiin liittyvä), urtikaria, ihottuma, kutina, lisääntynyt hikoilu, ihon kuivuminen, sieni-ihottuma, ekseema, hiusten lähtö Melko harvinainen: Bulloosinen eruptio, seborrea, ruusufinni, ihon papillooma, hyperkeratoosi, epänormaali ihon pigmentaatio Harvinainen: Toksinen epidermaalinen nekrolyysi, Stevens-Johnsonin oireyhtymä, erythema multiforme, furunkuloosi, lineaarinen IgA-tauti (LABD), akuutti yleistynyt eksantematoottinen pustuloosi (AGEP), jäkälää muistuttavat reaktiot Tunteaton: Dermatomyosiitin oireiden pahaneminen
Luusto, lihakset ja sidekudos	Yleinen: Artralgia, myalgia, selkäkipu
Munuaiset ja virtsatiet	Yleinen: Virtsatieinfektio Melko harvinainen: Pyelonefriitti

Sukupuolielimet ja rinnat	Melko harvinainen: Emätintulehdus
Yleisoireet ja antopaikassa todettavat haitat	Hyvin yleinen: Infuusioreaktio, kipu Yleinen: Rintakipu, väsymys, kuume, pistokohdan reaktio, vilunväreet, turvotus Melko harvinainen: Hidastunut paraneminen Harvinainen: Granulomatoottinen leesio
Tutkimukset	Melko harvinainen: Positiivinen autovasta-aine, painonnousu ¹ Harvinainen: Komplementtitekijän poikkeavuus

* mukaan lukien nautatuberkuloosi (laajalle levinnyt BCG infektiio), ks. kohta 4.4

¹ Aikuisten kliinisten tutkimusten kontrolloidun ajanjakson 12 kuukauden kohdalla kaikissa käyttöaiheissa painonnousu oli keskimäärin 3,5 kg infliksimabia saaneilla potilailla ja vastaavasti 3,0 kg plaseboa saaneilla potilailla. Tulehduksellisten suolistosairauksien hoidossa painonnousu infliksimabia saaneilla potilailla oli keskimäärin 4,14 kg ja vastaavasti 3,0 kg plaseboa saaneilla potilailla, ja reumatologisten sairauksien hoidossa infliksimabia saaneilla potilailla 3,4 kg ja vastaavasti 3,0 kg plaseboa saaneilla potilailla.

Valikoitujen haittavaikutusten kuvaus

Infuusioon liittyvät reaktiot

Infuusioon liittyväksi reaktioksi määriteltiin kliinisissä tutkimuksissa mikä tahansa haittatapahtuma, joka ilmaantui infuusion aikana tai 1 tunnin kuluessa infuusion jälkeen. Faasin III kliinisissä tutkimuksissa 18 %:lle infliksimabia saaneista potilaista ja vastaavasti 5 %:lle plaseboa saaneista potilaista ilmaantui infuusioon liittyvä reaktio. Kaiken kaikkiaan suurempi osa pelkkää infliksimabia saaneista potilaista koki infuusioon liittyvän reaktion verrattuna potilaisiin, jotka saivat infliksimabia yhdessä immunomodulaattoreiden kanssa. Noin 3 % potilaista keskeytti hoidon infuusioon liittyvän reaktion vuoksi ja kaikki potilaat toipuivat reaktiosta joko lääkehoidolla tai ilman hoitoa. Niistä infliksimabia saaneista potilaista, joille ilmaantui infuusioreaktio induktiovaiheen aikana, ensimmäisten 6 viikon aikana, 27 % koki infuusioreaktion ylläpitovaiheen aikana, viikoilla 7-54. Niistä potilaista, jotka eivät saaneet infuusioreaktiota induktiovaiheen aikana, 9 % koki infuusioreaktion ylläpitovaiheen aikana.

Nivelreumapotilailla tehdyssä kliinisessä tutkimuksessa (ASPIRE) ensimmäiset 3 infuusiota annettiin 2 tunnin kestoisina. Tämän jälkeen infuusioiden kesto voitiin lyhentää jopa 40 minuuttiin potilailla, jotka eivät kokeneet vakavia infuusioreaktioita. Tässä tutkimuksessa 66 % potilaista (686/1040) sai vähintään yhden 90 minuuttia tai vähemmän kestäneen nopeutetun infuusion ja 44 % potilaista (454/1040) sai vähintään yhden 60 minuuttia tai vähemmän kestäneen nopeutetun infuusion. Niistä infliksimabipotilaista, jotka saivat vähintään yhden nopeutetun infuusion, 15 %:lla ilmeni infuusioon liittyviä reaktioita ja 0,4 %:lla ilmeni vakavia infuusioreaktioita.

Kliinisessä tutkimuksessa Crohnin tautia sairastavilla potilailla (SONIC) infuusioon liittyviä reaktioita ilmaantui 16,6 %:lle (27/163) pelkkää infliksimabia saaneista potilaista, 5 %:lle (9/179) infliksimabia yhdessä atsatiopriinin kanssa saaneista potilaista ja 5,6 %:lle (9/161) pelkkää atsatiopriinia saaneista potilaista. Yhdelle pelkkää infliksimabia saaneelle potilaalle ilmaantui vakava infuusioreaktio (< 1 %).

Remicaden markkinoillaolon aikaisten kokemusten mukaan lääkkeen käyttöön on liittynyt anafylaksin kaltaisia reaktioita mukaan lukien kurkunpään/nielun turvotus ja vaikea bronkospasmi sekä kouristuskohtauksia (ks. kohta 4.4).

Ohimenevää näkökyvyn menetystä Remicade-infuusion aikana tai 2 tunnin kuluessa infuusiosta on raportoitu. Sydänlihaskemialla/sydäninfarkteja ja rytmihäiriöitä (osa kuolemaan johtaneita) on raportoitu; jotkut tapauksista ajoittuvat lähelle infliksimabi-infuusiota; aivoverenkiertohäiriöitä on myös raportoitu ja ne ajoittuivat lähelle infliksimabi-infuusiota.

Infuusioreaktiot, kun Remicade-hoito aloitetaan uudelleen

Kliinisessä tutkimuksessa kohtalaista tai vaikeaa psoriaasia sairastavilla potilailla arvioitiin pitkäaikaisen ylläpito-hoidon tehoa ja turvallisuutta verrattuna hoidon aloittamiseen uudelleen

Remicaden induktiohoidon annostuksella (enintään neljä infuusiota viikoilla 0, 2, 6 ja 14) taudin äkillisen pahenemisvaiheen jälkeen. Potilaat eivät saaneet mitään samanaikaista immunosuppressanttihoitoa. Hoidon uudelleen aloittaneiden ryhmässä 4 % potilaista (8/219) ja vastaavasti ylläpito-hoidossa < 1 % potilaista (1/222) sai vakavan infuusioreaktion. Valtaosa vakavista infuusioreaktioista ilmaantui toisen infuusion aikana viikolla 2. Viimeisen ylläpito-hoidon annoksen ja ensimmäisen uudelleen aloitetun induktiohoidon annoksen välinen aika vaihteli välillä 35-231 päivää. Oireita olivat mm. hengenahdistus, urtikaria, kasvojen turvotus ja hypotensio. Kaikissa tapauksissa Remicade-hoito lopetettiin ja/tai aloitettiin muu hoito, jolla merkit ja oireet hävisivät täysin.

Viivästynyt yliherkkyys

Kliinisissä tutkimuksissa viivästyneet yliherkkyysreaktiot ovat olleet harvinaisia ja niitä on esiintynyt alle vuoden pituisten Remicade-taukojen jälkeen. Psoriaasitutkimuksissa viivästyneitä yliherkkyysreaktioita esiintyi aikaisessa hoidon vaiheessa. Merkkejä ja oireita ovat olleet myalgia ja/tai artralgia, joihin liittyy kuume ja/tai ihottuma. Joillain potilailla oli kutinaa, kasvojen, käsien tai huulten turvotusta, dysfagiaa, urtikariaa, kurkkukipua ja päänsärkyä.

Ei ole riittävästi tietoa viivästyneiden yliherkkyysreaktioiden esiintymistiheydestä yli vuoden pituisen Remicade-tauon jälkeen, mutta kliinisistä tutkimuksista saadut vähäiset tiedot viittaavat siihen, että viivästyneiden yliherkkyysreaktioiden mahdollisuus kasvaa Remicade-tauon pidetessä (ks. kohta 4.4).

Vuoden pituisessa kliinisessä tutkimuksessa toistuvina infuusioina Crohnin tautia sairastavilla potilailla (ACCENT I tutkimus) seerumitaudin kaltaisten reaktioiden ilmaantuvuus oli 2,4 %.

Immunogeenisuus

Infuusioreaktioiden kehittymisen todennäköisyys oli suurempi (noin 2-3 -kertainen) potilailla, joille kehittyi infliksimabi vasta-aineita. Samanaikainen immunosuppressiivinen hoito näytti vähentävän infuusioreaktioiden yleisyyttä.

Kliinisissä tutkimuksissa käytettäessä infliksimabia kerta-annoksina ja toistuvina annoksina 1 - 20 mg/kg, infliksimabi vasta-aineita havaittiin 14 %:lla jotain immunosuppressanttihoitoa saaneista potilaista ja 24 %:lla ilman immunosuppressanttihoitoa olleista potilaista. Niillä nivelreumapotilailla, jotka saivat metotreksaattihoitoa suositeltuina toistuvaisannoksina, 8 %:lla todettiin infliksimabi vasta-aineita. Nivelpsoriaasipotilailla, jotka saivat 5 mg/kg joko metotreksaatin kanssa tai ilman, vasta-aineita kehittyi kaiken kaikkiaan 15 %:lla potilaista (4 %:lla metotreksaattia saaneista ja 26 %:lla potilaista, jotka eivät saaneet metotreksaattia lähtötilanteessa). Niillä Crohnin tautia sairastavista potilaista, jotka saivat ylläpitohoitoa, infliksimabi vasta-aineita esiintyi kaikkiaan 3,3 %:lla immunosuppressantteja saaneista ja 13,3 %:lla potilaista, jotka eivät saaneet immunosuppressantteja. Vasta-aineiden esiintymistiheys oli 2-3 kertaa korkeampi potilailla, jotka saivat jaksoittaista hoitoa. Määrittämissä rajoituksista johtuen negatiivinen tulos ei poissulkenut infliksimabi vasta-aineiden ilmaantumisen mahdollisuutta. Joillain potilailla, joilla kehittyi korkeita tiittereitä infliksimabi vasta-aineita, oli merkkejä alentuneesta tehosta. Psoriaasipotilailla, jotka saivat infliksimabia ylläpitohoitona ilman samanaikaisia immunomodulaattoreita, noin 28 %:lla kehittyi infliksimabi vasta-aineita (ks. kohta 4.4: ”Infuusioreaktiot ja yliherkkyys”).

Infektiot

Tuberkuloosia, bakteeri-infektioita mukaan lukien sepsis ja pneumonia, invasiivisia sieni-, virus- ja muita opportunisti-infektioita on todettu Remicadea saaneilla potilailla. Jotkut näistä infektioista ovat olleet fataaleja; yleisimmin raportoituja opportunisti-infektioita, joilla kuolleisuus on yli 5 %, ovat pneumokystoosi, kandidiaasi, listerioosi ja aspergilloosi (ks. kohta 4.4).

Kliinisissä tutkimuksissa 36 % infliksimabia saaneista potilaista sai hoitoa infektioiden vuoksi, kun taas plaseboa saaneista potilaista hoitoa sai 25 %.

Kliinisissä tutkimuksissa nivelreumassa vakavien infektioiden mukaan lukien keuhkokuumeen esiintymistiheys oli korkeampi infliksimabia ja metotreksaattia saaneilla potilailla verrattuna pelkkää metotreksaattia saaneisiin, erityisesti annoksen 6 mg/kg tai enemmän saaneilla (ks. kohta 4.4).

Markkinoillaolon aikaisessa seurannassa infektiot ovat yleisin vakava haittavaikutus. Jotkut tapauksista ovat olleet fataaleja. Lähes puoleen raportoiduista kuolemantapauksista on liittynyt infektio. Tuberkuloositapauksia on raportoitu, toisinaan fataaleja, mukaan lukien keuhkotuberkuloosia sekä muualle kuin keuhkoihin paikantuvaa tuberkuloosia (ks. kohta 4.4).

Maligniteetit ja lymfoproliferatiiviset sairaudet

Infliksimabilla tehdyissä kliinisissä tutkimuksissa, joissa hoidettiin 5780 potilasta, mikä vastasi 5494 potilasvuotta, havaittiin 5 lymfoomatapausta ja 26 non-lymfoomamaligniteettiä. Vastaavasti 1600:n plaseboa saaneen potilaan ryhmässä (vastasi 941 potilasvuotta) ei todettu yhtään lymfoomaa ja 1 non-lymfoomamaligniteettiä.

Infliksimabilla tehdyissä jopa 5 vuoden pituisissa pitkäaikaista turvallisuutta selvittävässä kliinisissä seurantatutkimuksissa, mitkä edustivat 6234 potilasvuotta (3210 potilasta), raportoitiin 5 lymfoomatapausta sekä 38 non-lymfoomamaligniteettiä.

Markkinoillaolon aikaisessa seurannassa on raportoitu myös maligniteetteja mukaan lukien lymfoomaa (ks. kohta 4.4).

Eksploratiivisessa kliinisessä tutkimuksessa kohtalaista tai vaikeaa COPD-tautia sairastavilla potilailla, jotka tupakoivat tai olivat aiemmin tupakoineet, 157 aikuista potilasta sai Remicadea samansuuruisina annoksina kuin käytetään nivelreumassa ja Crohnin taudissa. Yhdeksälle näistä potilaista kehittyi maligniteetti, mukaan lukien yksi lymfooma. Seuranta-ajan pituuden mediaani oli 0,8 vuotta (esiintymistiheys 5,7 % [95 %:n luottamusväli 2,65 %-10,6 %]. 77 verrokkipotilasta kohden raportoitiin yksi maligniteetti (seuranta-ajan pituuden mediaani oli 0,8 vuotta; esiintymistiheys 1,3 % [95 %:n luottamusväli 0,03 %-7,0 %]. Pääosa maligniteeteista kehittyi keuhkojen tai pään ja kaulan alueelle.

Väestöpohjaisessa retrospektiivisessä kohorttitutkimuksessa havaittiin nivelreumaa sairastavilla infliksimabia saaneilla naisilla kohdunkaulan syövän lisääntyneen verrattuna potilaisiin, jotka eivät olleet saaneet biologista lääkettä, tai normaaliväestöön, mukaan lukien yli 60-vuotiaat (ks. kohta 4.4).

Markkinoillaolon aikana on lisäksi raportoitu heptospleenisiä T-solulymfooma -tapauksia potilailla, joita on hoidettu Remicadella. Suuri enemmistö tapauksista on esiintynyt potilailla, joilla on Crohnin tauti tai haavainen koliitti ja useimmat heistä olivat kasvuikäisiä tai nuoria aikuisia miehiä (ks. kohta 4.4).

Sydämen vajaatoiminta

Faasi II:n tutkimuksessa, jossa arvioitiin Remicadea sydämen vajaatoiminnassa, todettiin Remicadea saaneilla potilailla enemmän sydämen vajaatoiminnan pahenemista johtunutta kuolleisuutta. Näin oli erityisesti niillä, jotka saivat suurimman annoksen 10 mg/kg (ts. kaksi kertaa hyväksytty enimmäisannos). Tässä tutkimuksessa 150 potilasta, joilla oli NYHA:n luokkaa III-IV oleva sydämen vajaatoiminta (ejektiofraktio $\leq 35\%$) saivat kolme Remicadea-infuusiota annoksilla 5 mg/kg, 10 mg/kg tai plaseboa kuuden viikon ajan. Viikolla 38 101:sta Remicadea saaneesta potilaasta oli menehtynyt 9 (2 potilasta 5 mg/kg:n ryhmässä ja 7 potilasta 10 mg/kg:n ryhmässä), kun 49 potilaan plaseboryhmässä kuolemantapauksia oli yksi.

Remicadea saavilla potilailla on valmisteen markkinoillaoloaikana raportoitu sydämen vajaatoiminnan pahenemista, johon voi liittyä tunnistettavia presipitaatiotekijöitä. Myös sydämen vajaatoiminnan puhkeamista on markkinoillaoloaikana raportoitu mukaan lukien sydämen vajaatoimintaa potilailla, joilla ei ole aiempaa tiedossa olevaa kardiovaskulaarista sairautta. Muutamat näistä potilaista ovat olleet alle 50-vuotiaita.

Maksaan ja sappeen liittyvät tapahtumat

Kliinisissä tutkimuksissa on havaittu lievää tai kohtalaista ALAT- ja ASAT-arvojen kohoamista Remicadea saavilla potilailla. Tila ei ole kuitenkaan edennyt vaikeaksi maksavaurioksi. Vähintään viisinkertaisesti yli normaalin ylärajan kohonneita ALAT-arvoja on havaittu (ks. taulukko 2). Aminotransferaasiarvojen (ALAT yleisemmin kuin ASAT) kohoamista havaittiin useammin Remicadea saavilla potilailla kuin verrokeilla, näin sekä annettaessa Remicadea yksin että yhdessä

muiden immunosuppressiivisten aineiden kanssa. Yleensä aminotransferaasipikkeamat olivat ohimeneviä, vaikkakin joillain potilailla arvot säilyivät koholla pitkään. Yleensä potilaat, joilla ALAT- ja ASAT-arvot kohosivat, olivat oireettomia. Nämä arvojen poikkeavuudet vähenivät tai hävisivät joko jatkamalla Remicaden antoa, keskeyttämällä se tai muuttamalla muuta samanaikaista hoitoa. Markkinoillaolon aikaisessa seurannassa Remicadea saaneilla potilailla on raportoitu ikterusta ja maksatulehdusta, ja näistä muutamiin on liittynyt autoimmuunihepatiitin piirteitä (ks. kohta 4.4).

Taulukko 2

Niiden potilaiden osuus, joilla ALAT-aktiivisuus on kohonnut kliinisissä tutkimuksissa

Käyttöaihe	Potilaiden lukumäärä ³		Mediaani seuranta-aika (viikkoja) ⁴		≥ 3 x normaalin yläraja		≥ 5 x normaalin yläraja	
	plasebo	infliksimabi	plasebo	infliksimabi	plasebo	infliksimabi	plasebo	infliksimabi
Nivelreuma ¹	375	1087	58,1	58,3	3,2 %	3,9 %	0,8 %	0,9 %
Crohnin tauti ²	324	1034	53,7	54,0	2,2 %	4,9 %	0,0 %	1,5 %
Crohnin tauti lapsilla	N/A	139	N/A	53,0	N/A	4,4 %	N/A	1,5 %
Haavainen koliitti	242	482	30,1	30,8	1,2 %	2,5 %	0,4 %	0,6 %
Haavainen koliitti lapsilla	N/A	60	N/A	49,4	N/A	6,7 %	N/A	1,7 %
Selkärankareuma	76	275	24,1	101,9	0,0 %	9,5 %	0,0 %	3,6 %
Nivel-psoriaasi	98	191	18,1	39,1	0,0 %	6,8 %	0,0 %	2,1 %
Plakki-psoriaasi	281	1175	16,1	50,1	0,4 %	7,7 %	0,0 %	3,4 %

¹ Plasebopotilaat saivat metotreksaattia, kun taas infliksimabipotilaat saivat sekä infliksimabia että metotreksaattia.

² Plasebopotilaat kahdessa faasi III:n tutkimuksessa Crohnin taudissa, ACCENT I ja ACCENT II, saivat 5 mg/kg alkuannoksen infliksimabia tutkimuksen alussa ja käyttivät plaseboa ylläpitovaiheessa. Potilaat, jotka satunnaistettiin plaseboylläpitoryhmään ja myöhemmin vaihdettiin saamaan infliksimabia, ovat mukana infliksimabiryhmässä ALAT-analyysissä. Crohnin taudin faasin IIIb SONIC-tutkimuksessa plasebopotilaat saivat aktiivina vertailuvalmisteena atsatiopriinia 2,5 mg/kg/vrk plasebo-infusioiden lisäksi.

³ Niiden potilaiden lukumäärä, joilta arvioitiin ALAT.

⁴ Mediaani seuranta-aika perustuu hoidettuihin potilaisiin.

Tumavasta-aineet (ANA)/kaksisäikeisen anti-DNA:n (dsDNA) vasta-aineet

Kliinisten tutkimusten aikana noin puolet infliksimabia saaneista potilaista, jotka olivat tutkimuksen lähtötilanteessa ANA-negatiivisia, tulivat ANA-positiivisiksi tutkimuksen aikana. Vastaava luku plaseboa saaneilla potilailla oli yksi viidesosa. Uusia anti-dsDNA -vasta-aineita määritettiin noin 17 %:lla infliksimabihoitoa saaneista potilaista ja 0 %:lla plaseboa saaneista. Viimeisessä arvioissa 57 % infliksimabia saaneista potilaista pysyi anti-dsDNA -positiivisena. Lupusta ja lupuksen kaltaista oireyhtymää raportoitiin kuitenkin harvoin (ks. kohta 4.4).

Pediatriset potilaat

Potilaat, joilla on lastenreuma (juveniili reumatoidiartriitti)

Remicadea tutkittiin kliinisessä tutkimuksessa 120 potilaalla (ikäryhmä 4-17-vuotiaat), joilla oli aktiivinen lastenreuma huolimatta metotreksaattihoidosta. Potilaat saivat 3 tai 6 mg/kg infliksimabia kolmen annoksen induktiohoitona (3 mg/kg viikoilla 0, 2 ja 6 tai 6 mg/kg viikoilla 14, 16 ja 20) ja sen jälkeen ylläpitohoitona joka 8. viikko, samanaikaisesti metotreksaatin kanssa.

Infuusioreaktiot

Infuusioreaktioita esiintyi 35 %:lla lastenreumaa sairastavista potilaista, jotka saivat 3 mg/kg ja 17,5 %:lla potilaista, jotka saivat 6 mg/kg. 3 mg/kg Remicadea saaneiden ryhmässä 4 potilasta 60:sta sai vakavan infuusioreaktion ja kolmella potilaalla raportoitiin mahdollinen anafylaktinen reaktio (niistä 2 oli vakavien infuusioreaktioiden joukossa). 6 mg/kg saaneiden ryhmässä 2 potilaalla 57:stä oli vakava infuusioreaktio, toisella heistä oli mahdollisesti anafylaktinen reaktio (ks. kohta 4.4).

Immunogeenisuus

Infliksimabille kehittyi vasta-aineita 38 %:lla potilaista, jotka saivat 3 mg/kg ja 12 %:lla potilaista, jotka saivat 6 mg/kg. Vasta-ainetiitterit olivat huomattavasti korkeammat 3 mg/kg saaneilla kuin 6 mg/kg saaneiden ryhmässä.

Infektiot

Infektioita todettiin 68 %:lla (41/60) lapsista, jotka saivat 3 mg/kg 52 viikon ajan, 65 %:lla (37/57) lapsista, jotka saivat infliksimabia 6 mg/kg 38 viikon ajan ja 47 %:lla (28/60) lapsista, jotka saivat plaseboa 14 viikon ajan (ks. kohta 4.4).

Crohnin tautia sairastavat lapset

Seuraavia haittavaikutuksia raportoitiin useammin Crohnin tautia sairastavilla lapsipotilailla REACH-tutkimuksessa (ks. kohta 5.1) kuin aikuisilla Crohnin tautia sairastavilla: anemia (10,7 %), verta ulosteessa (9,7 %), leukopenia (8,7 %), punastuminen (8,7 %), virusinfektio (7,8 %), neutropenia (6,8 %), bakteeri-infektio (5,8 %) ja hengityselinten allerginen reaktio (5,8 %). Lisäksi raportoitiin luunmurtumia (6,8 %), mutta syy-yhteyttä ei kuitenkaan ole osoitettu. Muita huomioonotettavia seikkoja käsitellään alla.

Infuusioon liittyvät reaktiot

REACH-tutkimuksessa 17,5 % satunnaistetuista potilaista sai yhden tai useampia infuusioreaktioita. Vakavia infuusioreaktioita ei tavattu. Kaksi potilasta REACH-tutkimuksessa sai ei-vakavan anafylaktisen reaktion.

Immunogeenisuus

Kolmella (2,9 %) lapsipotilaalla havaittiin infliksimabin vasta-aineita.

Infektiot

REACH-tutkimuksessa 56,3 %:lla satunnaistetuista infliksimabia saaneista potilaista raportoitiin infektioita. Infektioita raportoitiin useammin potilailla, jotka saivat infuusion joka 8. viikko kuin infuusion joka 12. viikko saaneilla (73,6 % vs. 38,0 %). Vakavia infektioita raportoitiin 3 potilaalla joka 8. viikon ja 4 potilaalla joka 12. viikon ylläpitohoitoryhmässä. Yleisimmät raportoidut infektiot olivat ylempien hengityselinten infektio sekä nielutulehdus ja yleisin raportoitu vakava infektio oli absessi. Keuhkokuumetta raportoitiin kolmella (yksi vakava) ja herpes zoster -infektio kahdella potilaalla (molemmat ei-vakavia).

Haavaista koliittia sairastavat lapset

Pediatrisessa haavaisen koliitin (C0168T72) ja aikuisten haavaisen koliitin (ACT 1 ja ACT 2) tutkimuksissa raportoidut haittavaikutukset olivat kaiken kaikkiaan yleensä yhdenmukaisia. C0168T72-tutkimuksessa yleisimmät haittavaikutukset olivat ylempien hengitysteiden infektio, nielutulehdus, vatsakipu, kuume ja päänsärky. Yleisin haittavaikutus oli haavaisen koliitin paheneminen, jonka esiintyvyys oli suurempi potilailla, jotka olivat joka 12. viikon hoito-ohjelmassa kuin potilailla, jotka olivat joka 8. viikon hoito-ohjelmassa.

Infuusioon liittyvät reaktiot

Kaikkiaan kahdeksan (13,3 %) 60 hoidetusta potilaasta sai yhden tai useampia infuusioreaktioita, joista neljä 22:sta (18,2 %) joka 8. viikon ja kolme 23:sta (13,0 %) joka 12. viikon ylläpitohoitoryhmässä. Vakavia infuusioreaktioita ei raportoitu. Kaikki infuusioreaktiot olivat lieviä tai kohtalaisia.

Immunogeenisuus

Neljällä (7,7 %) potilaalla havaittiin infliksimabin vasta-aineita 54 viikon aikana.

Infektiot

Infektioita raportoitiin 31:llä (51,7 %) 60 hoidetusta potilaasta C0168T72-tutkimuksessa ja 22 (36,7 %) tarvitsi oraalista tai parenteraalista antimikrobiaalista hoitoa. Infektioita saaneiden potilaiden osuus C0168T72-tutkimuksessa oli samanlainen kuin Crohnin tautia sairastavien lapsipotilaiden tutkimuksessa (REACH), mutta suurempi kuin aikuispotilaiden haavaisen koliitin tutkimuksessa

(ACT 1 ja ACT 2). Infektioiden yleinen esiintyvyys C0168T72-tutkimuksessa oli 13/22 (59 %) joka 8. viikon ylläpitohoitoryhmässä ja 14/23 (60,9 %) joka 12. viikon ylläpitohoitoryhmässä. Ylempien hengitysteiden infektio (7/60 [12 %]) ja nielutulehdus (5/60 [8 %]) olivat useimmiten raportoidut hengityselinten infektiot. Vakavia infektioita raportoitiin 12 %:lla (7/60) kaikista hoidetuista potilaista.

Tässä tutkimuksessa oli enemmän potilaita 12–17-vuotiaiden ikäryhmässä (45/60 [75,0 %]) kuin 6–11-vuotiaiden ikäryhmässä (15/60 [25,0 %]). Potilasmäärä kummassakin alaryhmässä on liian pieni, jotta voitaisiin tehdä lopullisia johtopäätöksiä iän vaikutuksesta haittatapahtumiin. Nuorempien ikäryhmässä suurempi määrä potilaita sai vakavia haittavaikutuksia ja keskeytti hoidon haittavaikutusten vuoksi kuin vanhempien ikäryhmässä. Myös infektioita saaneiden määrä oli suurempi nuorempien ikäryhmässä, kun taas vakavia infektioita saaneiden määrä oli samanlainen näissä kahdessa ikäryhmässä. Haittavaikutuksia ja infuusioreaktioita saaneiden määrät olivat kaiken kaikkiaan samanlaiset 6–11-vuotiaiden ja 12–17-vuotiaiden ikäryhmien välillä.

Markkinoillaolon aikaiset kokemukset

Markkinoillaolon aikana infliksimabia saaneilla lapsipotilailla spontaanisti raportoituihin vakaviin haittavaikutuksiin ovat kuuluneet maligniteetit mukaan lukien hepatospleeninen T-solulymfooma, ohimenevä maksaentsyymien poikkeavuus, lupuksen kaltainen oireyhtymä ja positiiviset autovasta-aineet (ks. kohdat 4.4 ja 4.8).

Lisätietoa erityisistä potilasryhmistä

Iäkkäät

Kliinisissä nivelreumatutkimuksissa vakavien infektioiden ilmaantuvuus oli suurempi infliksimabia yhdessä metotreksaatin kanssa saaneilla 65-vuotiailla ja sitä vanhemmilla potilailla (11,3 %) kuin alle 65-vuotiailla (4,6 %). Pelkkää metotreksaattia saaneilla potilailla vakavien infektioiden ilmaantuvuus oli 5,2 % 65-vuotiailla ja sitä vanhemmilla potilailla ja 2,7 % alle 65-vuotiailla potilailla (ks. kohta 4.4).

Epäillyistä haittavaikutuksista ilmoittaminen

On tärkeää ilmoittaa myyntiluvan myöntämisen jälkeisistä lääkevalmisteiden epäillyistä haittavaikutuksista. Se mahdollistaa lääkevalmisteiden hyöty-haittasapainon jatkuvan arvioinnin. Terveystieteiden tutkimuskeskuksen pyydetään ilmoittamaan kaikista epäillyistä haittavaikutuksista seuraavalle taholle:

www-sivusto: www.fimea.fi
Lääkealan turvallisuus- ja kehittämiskeskus Fimea
Lääkkeiden haittavaikutusrekisteri
PL 55
00034 FIMEA

4.9 Yliannostus

Yliannostustapauksia ei ole raportoitu. Jopa 20 mg/kg:n suuruisia kerta-annoksia on annettu ilman, että on ilmennyt myrkytysoireita.

5. FARMAKOLOGISET OMINAISUUDET

5.1 Farmakodynamiikka

Farmakoterapeuttinen ryhmä: Immunosuppressantit, tuumorinekroositekijä alfan (TNF α) estäjät, ATC-koodi: L04AB02.

Vaikutusmekanismi

Infliksimabi on kimeerinen ihmisen ja hiiren monoklonaalinen vasta-aine, joka sitoutuu korkealla affiniteetilla TNF α :n sekä liukoosiin että transmembraanisiin muotoihin, mutta ei lymfotoksiini- α :an (TNF β).

Farmakodynaamiset vaikutukset

Infliksimabi estää TNF α :aa toimimasta tehokkaasti monissa *in vitro* -eläinkokeissa. Infliksimabi esti transgeenisissa hiirissä ihmisen TNF α :n ekspression aiheuttaman polyartriitin kehittymisen ja aikaansai niveleroosoiden paranemisen, kun hoito aloitettiin sairauden alkamisen jälkeen. *In vivo*, infliksimabi muodostaa nopeasti pysyviä yhdisteitä ihmisen TNF α :n kanssa. Tämä on TNF α :n bioaktiivisuuden menetykselle rinnasteinen prosessi.

Nivelreumapotilailla on havaittu TNF α -pitoisuuden nousua nivelissä ja se korreloi kohonneen taudin aktiivisuuden kanssa. Infliksimabihoito vähensi nivelreumassa tulehdussolujen infiltraatiota kudoksiin nivelten tulehdusalueilla sekä soluadheesiota, kemoattraktiota ja kudoshajoamista välittävien molekyylien ekspressiota. Infliksimabihoidon jälkeen potilaiden seerumin interleukiini 6:n (IL-6) ja C-reaktiivisen proteiinin (CRP) tasot laskivat ja nivelreumapotilailla, joilla hemoglobiinitasot olivat alentuneet, hemoglobiinin tasot nousivat lähtötilanteeseen verrattuna. Perifeerisen veren lymfosyyttien määrä ei näyttänyt vähenevän merkittävästi, ei myöskään niiden proliferatiivinen vaste *in vitro* mitogeeneeseen stimulaatioon verrattuna hoitamattomien potilaiden soluihin. Psoriaasipotilailla infliksimabihoito vähensi epidermaalista tulehdusta ja normalisoi psoriaasiplakkien keratinosyyttien erilaistumista. Nivelpsoriaasissa lyhytaikainen hoito Remicadella vähensi T-solujen ja verisuonten määrää nivelkalvossa ja psoriaattisella iholla.

Ennen infliksimabin antamista ja neljä viikkoa sen jälkeen otettujen paksusuolen biopsioiden histologisessa arvioinnissa paljastui, että todettavissa oleva TNF α oli vähentynyt huomattavasti. Crohnin tautia sairastavien potilaiden infliksimabihoidon ja seerumin usein koholla olevan, tulehduksesta kertovan CRP:n huomattavan vähenemisen todettiin myös olevan yhteydessä toisiinsa. Perifeeristen valkosolujen kokonaismäärissä oli tapahtunut vähäisiä muutoksia infliksimabihoitoa saaneilla potilailla, vaikka lymfosyytti-, monosyytti- ja neutrofiilimäärissä oli tapahtunut muutoksia normaalivaihtelun suuntaan. Infliksimabihoitoa saaneiden potilaiden perifeerisissä veren mononuklearisoluissa (PBMC) ei ollut havaittavissa proliferatiivisten ärsykkeiden vastaanottavuuden heikkenemistä verrattuna niihin potilaisiin, jotka eivät olleet saaneet lääkettä. Infliksimabihoidon jäljiltä ei myöskään havaittu sanottavia muutoksia stimuloitujen PBMC-solujen sytokiinituotannossa. Suolen limakalvolta otetulla biopsialla saadut lamina propriaan mononuklearisolut osoittivat infliksimabihoidon vähentäneen niiden solujen lukumäärää, jotka kykenevät tuottamaan TNF α :aa ja γ -interferonia. Histologisissa lisätutkimuksissa saatiin todisteita siitä, että infliksimabihoito vähentää inflammatoristen solujen infiltraatiota suolen vahingoittuneille alueille sekä tulehduksen merkkejä näillä alueille. Suolen limakalvon endoskooppisissa tutkimuksissa on saatu näyttöä limakalvon paranemisesta infliksimabia saaneilla potilailla.

Kliininen teho ja turvallisuus

Nivelreuma aikuisilla

Infliksimabin teho arvioitiin kahdessa satunnaistetussa, kaksoissokkoutetussa, keskeisessä kliinisessä monikeskustutkimuksessa: ATTRACT ja ASPIRE. Molemmista tutkimuksista foolihapon, oraalisten kortikosteroidien (≤ 10 mg/vrk) ja/tai tulehduskipulääkkeiden (eli NSAIDien) käyttö vakioannoksina oli sallittu.

Tutkimuksen ensisijaiset päätepisteet olivat nivelreuman merkkien ja oireiden väheneminen arvioituna American College of Rheumatology'n kriteereillä (ACR20 ATTRACT-tutkimuksessa, ACR-N ASPIRE-tutkimuksessa), rakenteellisten nivelvaurioiden estäminen ja fyysisen toimintakyvyn paraneminen. Merkkien ja oireiden väheneminen määriteltiin vähintään 20 %:n paranemisena (ACR20) sekä arkojen että turvonneiden nivelten lukumäärässä ja kolmessa seuraavista viidestä kriteeristä: (1) lääkärin yleisarvio, (2) potilaan yleisarvio, (3) toimintakyvyn mitta, (4) visuaalinen kipuasteikko ja (5) lasko tai C-reaktiivinen proteiini. ACR-N käyttää samoja kriteerejä kuin ACR20, määritettynä siten, että otetaan alhaisin paranemisprosentti turvonneiden nivelten lukumäärässä, arkojen nivelten lukumäärässä ja jäljellä olevien viiden ACR-vasteen komponenttien mediaani. Rakenteellisia nivelvaurioita (eroosioita ja nivelraon kapenemista) sekä käsissä että jaloissa mitattiin muutoksena lähtötilanteesta kokonaispistemääränä van der Heijde-modifioidulla Sharpin asteikolla (0-440). Toimintakykyindeksiä (Health Assessment Questionnaire, HAQ, asteikko 0-3) käytettiin mittaamaan potilaiden fyysisen toimintakyvyn keskimääräistä muutosta lähtötilanteesta ajan myötä.

Plasebokontrolloidussa ATTRACT-tutkimuksessa vastetta arvioitiin viikoilla 30, 54 ja 102 428 potilaalla, joiden nivelreuma oli aktiivinen metotreksaattilääkityksestä huolimatta. Noin 50 % potilaista kuului toiminnalliseen III-luokkaan. Potilaat saivat plaseboa, 3 mg/kg tai 10 mg/kg infliksimabia viikoilla 0, 2 ja 6 ja sen jälkeen 4 tai 8 viikon välein. Kaikki potilaat saivat metotreksaattia vakioannoksina (mediaani 15 mg/viikko) kuuden kuukauden ajan ennen tutkimusta ja annos oli muuttumaton koko tutkimusajan.

Tulokset viikolta 54 (ACR20, kokonaispistemäärä van der Heijde-modifioidulla Sharpin asteikolla ja HAQ) on esitetty taulukossa 3. Kaikissa infliksimabiryhmissä havaittiin parempi kliininen vaste (ACR50 ja ACR70) viikoilla 30 ja 54 kuin pelkkää metotreksaattia saaneilla.

Rakenteellisten nivelvaurioiden (eroosioiden ja nivelraon kapenemisen) etenemisnopeuden hidastumista havaittiin kaikissa infliksimabiryhmissä viikolla 54 (taulukko 3).

Viikolla 54 havaittu teho säilyi koko 102 viikon hoitoajan. Tutkimuksen keskeyttäneiden määrästä johtuen tehoeron suuruusluokkaa infliksimabiryhmän ja pelkkää metotreksaattia saaneiden välillä ei voida määrittää.

Taulukko 3
Vaikutus ACR20:een, rakenteelliseen nivelvaurioon ja fyysiseen toimintakykyyn viikolla 54, ATTRACT

	Kontrolli ^a	infliksimabi ^b				Kaikki infliksimabi ^b
		3 mg/kg q 8 vko	3 mg/kg q 4 vko	10 mg/kg q 8 vko	10 mg/kg q 4 vko	
Potilaat, joilla ACR20 vaste/arvioituid potilaat (%) ^c	15/88 (17 %)	36/86 (42 %)	41/86 (48 %)	51/87 (59 %)	48/81 (59 %)	176/340 (52 %)
Kokonaispistemäärä ^d (van der Heijde-modifioitu Sharpin asteikko)						
Muutos lähtötilanteesta (keskiarvo ± SD ^e)	7,0 ± 10,3	1,3 ± 6,0	1,6 ± 8,5	0,2 ± 3,6	-0,7 ± 3,8	0,6 ± 5,9
Mediaani ^c (interkvartiili alue)	4,0 (0,5;9,7)	0,5 (-1,5;3,0)	0,1 (-2,5;3,0)	0,5 (-1,5;2,0)	-0,5 (-3,0;1,5)	0,0 (-1,8;2,0)
Potilaat, joilla ei taudin huononemista/arvioituid potilaat (%) ^c	13/64 (20 %)	34/71 (48 %)	35/71 (49 %)	37/77 (48 %)	44/66 (67 %)	150/285 (53 %)
HAQ:n muutos lähtötilanteesta ajan myötä ^c (arvioituid potilaat)	87	86	85	87	81	339
Keskiarvo ± SD ^e	0,2 ± 0,3	0,4 ± 0,3	0,5 ± 0,4	0,5 ± 0,5	0,4 ± 0,4	0,4 ± 0,4

^a kontrolli = Kaikilla potilailla aktiivinen nivelreuma huolimatta siitä, että saivat vakioannoksen metotreksaattia 6 kuukauden ajan ennen tutkimusta ja annos oli muuttumaton koko tutkimusajan. Oraalisten kortikosteroidien käyttö vakioannoksina (≤ 10 mg/vrk) ja/tai steroideihin kuulumattomien tulehduskipulääkkeiden (NSAIDien) käyttö oli sallittua ja folaatti-lisää annettiin.

^b kaikki infliksimabiannokset annettu yhdessä metotreksaatin ja folaatin kanssa ja osa kortikosteroidien ja/tai steroideihin kuulumattomien tulehduskipulääkkeiden (NSAIDien) kanssa.

^c p < 0,001, jokaiselle infliksimabiryhmälle vs. kontrolli

^d suurempi lukuarvo merkitsee suurempaa nivelvauriota.

^e HAQ = Health Assessment Questionnaire, toimintakykyindeksi; suurempi lukuarvo merkitsee vähäisempää toiminnanvajausta.

ASPIRE-tutkimuksessa vastetta arvioitiin viikolla 54 1004 potilaalla, jotka eivät aiemmin olleet saaneet metotreksaattia ja joilla oli varhaisen vaiheen (sairauden kesto enintään 3 vuotta, mediaani 0,6 vuotta) aktiivinen nivelreuma (turvonneiden nivelten määrän mediaani oli 19 ja arkojen nivelten vastaavasti 31). Kaikki potilaat saivat metotreksaattia (annos optimoitiin tasolle 20 mg/viikko viikkoon 8 mennessä) ja joko plaseboa, 3 mg/kg tai 6 mg/kg infliksimabia viikoilla 0, 2 ja 6 ja sen jälkeen joka 8. viikko. Tulokset viikolta 54 on esitetty taulukossa 4.

54 viikon pituisen hoidon jälkeen molemmilla metotreksaatin kanssa samanaikaisesti annetuilla infliksimabiannoksilla todettiin sairauden merkkien ja oireiden parantuneen tilastollisesti merkitsevästi enemmän kuin pelkällä metotreksaatilla, kun mitattiin ACR20-, 50- ja 70- vasteet saavuttaneiden potilaiden osuus.

ASPIRE-tutkimuksessa yli 90 %:lla potilaista saatiin vähintään kaksi arvioitavaa röntgenkuvaa. Rakenteellisten vaurioiden pahanemisnopeuden havaittiin pienenevän viikoilla 30 ja 54 infliksimabia ja metotreksaattia saaneiden ryhmissä verrattuna pelkkään metotreksaattiin.

Taulukko 4
Vaikutus ACRn-arvoon, rakenteelliseen nivelvaurioon ja fyysiseen suorituskykyyn viikolla 54, ASPIRE

	Plasebo + MTX	Infliksimabi + MTX		
		3 mg/kg	6 mg/kg	Yhdistetty
Satunnaistettuja potilaita	282	359	363	722
ACR:n paranemisprosentti				
Keskiarvo ± SD ^a	24,8 ± 59,7	37,3 ± 52,8	42,0 ± 47,3	39,6 ± 50,1
Muutos lähtötilanteesta van der Heijde -modifioidulla Sharpin asteikolla ^b				
Keskiarvo ± SD ^a	3,70 ± 9,61	0,42 ± 5,82	0,51 ± 5,55	0,46 ± 5,68
Mediaani	0,43	0,00	0,00	0,00
HAQ:n paraneminen verrattuna lähtötilanteeseen ajan myötä viikosta 30 viikkoon 54 ^c				
Keskiarvo ± SD ^d	0,68 ± 0,63	0,80 ± 0,65	0,88 ± 0,65	0,84 ± 0,65

^a p < 0,001, jokaiselle infliksimabiryhmälle vs. kontrolli.

^b suurempi lukuarvo merkitsee suurempaa nivelvauriota.

^c HAQ = Health Assessment Questionnaire; suurempi lukuarvo merkitsee vähäisempää toiminnanvajausta.

^d p = 0,030 ja < 0,001 3 mg/kg ja 6 mg/kg hoitoryhmissä vs. plasebo + MTX.

Annostitraamista nivelreumassa puoltavat tiedot ovat ATTRACT-, ASPIRE- ja START - tutkimuksista. START oli satunnaistettu, monikeskus-, kaksoissokko-, 3-haarainen, rinnakkaisryhmä- ja turvallisuustutkimus. Yhdessä tutkimushaaroista (ryhmä 2, n = 329) riittämättömän vasteen saaneille potilaille sallittiin annostitraus 1,5 mg/kg:n nousuin annostasolta 3 mg/kg tasolle 9 mg/kg. Suurin osa (67 %) näistä potilaista ei tarvinnut annostitrausta. Annostitrauksen tarvinneista potilasta 80 % saavutti kliinisen vasteen ja valtaosa (64 %) näistä tarvitsi vain yhden 1,5 mg/kg:n annosmuutoksen.

Crohnin tauti aikuisilla

Keskivaikean tai vaikean aktiivisen Crohnin taudin induktiohoito

Infliksimabin teho kerta-annoshoitona arvioitiin 108 potilaalla, joilla oli aktiivinen Crohnin tauti (Crohnin taudin aktiivisuusindeksi (CDAI) $\geq 220 \leq 400$), satunnaistetussa, kaksoissokkoutetussa, plasebokontrolloidussa annos-vastetutkimuksessa. Näistä 108 potilaasta 27 sai infliksimabin suositellun annoksen 5 mg/kg. Kaikkien potilaiden vaste aikaisempiin tavanomaisiin hoitoihin oli ollut riittämätön. Tavanomaisen lääkityksen rinnakkainen käyttö vakioina annoksina sallittiin ja 92 % potilaista jatkoi tällaista hoitoa.

Ensisijainen tutkimuksen päätepiste oli se osa potilaista, joilla oli kliininen vaste määriteltynä CDAI:n vähentymisenä ≥ 70 pistettä lähtöarvosta viikon 4 arvioinnissa ja ilman, että Crohnin taudin vuoksi käytettävää lääkitystä lisättiin tai että taudin vuoksi tehtiin leikkaus. Potilaita, jotka saivat vasteen viikolla 4, seurattiin viikolle 12 saakka. Sekundaarisia päätepisteitä olivat se osa potilaista, joiden oireet lieventyivät kliinisesti viikolla 4 (CDAI < 150), sekä kliininen vaste ajan myötä.

Viikolla 4 yhden kerta-annoksen jälkeen 22/27 (81 %:lla) infliksimabia 5 mg/kg:n annoksena saaneista potilaista saatiin kliininen vaste ja vastaavasti 4/25 (16 %:lla) plaseboa saaneista potilaista (p < 0,001).

Lisäksi viikolla neljä 13/27 (48 %:lla) infliksimabia saaneista potilaista oireet lievenivät (CDAI < 150) verrattuna 1/25 (4 %:iin) plaseboa saaneista potilaista. Vaste havaittiin kahden viikon kuluessa ja maksimivaste havaittiin neljännellä viikolla. Viimeisellä arviointikerralla kahdentoista viikon jälkeen 13/27 (48 %) infliksimabia saaneista potilaista respondoi yhä.

Keskivaikean tai vaikean aktiivisen Crohnin taudin ylläpitohoito aikuisilla

Toistuvien infliksimabiannosten tehoa tutkittiin vuoden pituisessa kliinisessä tutkimuksessa (ACCENT I). Yhteensä 573 kohtalaista tai vaikeaa, aktiivista Crohnin tautia (CDAI $\geq 220 \leq 400$) sairastavaa potilasta sai yhden 5 mg/kg infuusion viikolla 0. 178 potilaalla 580:stä mukaan otetusta (30,7 %) määritettiin olevan vaikea tauti (CDAI-pisteet > 300 ja samanaikainen kortikosteroidien ja/tai immunosuppressanttien käyttö), mikä vastaa tilannetta tämän käyttöaiheen populaatiossa (ks. kohta 4.1). Viikolla 2 kaikilta potilailta arvioitiin kliininen vaste ja potilaat satunnaistettiin yhteen kolmesta hoitoryhmästä: ylläpitohoito plasebolla, ylläpitohoito 5 mg/kg annoksella ja ylläpitohoito 10 mg/kg annoksella. Kaikki 3 ryhmää saivat toistuvat infuusiot viikoilla 2 ja 6 ja sitten joka 8. viikko.

573 satunnaistetusta potilaasta 335:llä (58 %) saatiin kliininen vaste viikkoon 2 mennessä. Nämä potilaat luokiteltiin viikolla 2 respondoineiksi ja heidät otettiin mukaan primaarianalyysiin (ks. taulukko 5). Viikolla 2 ei-respondoineiksi luokitelluista potilaista 32 % (26/81) ylläpitohoitoa plasebolla saaneiden ryhmässä ja 42 % (68/163) infliksimabia saaneiden ryhmässä saivat kliinisen vasteen viikkoon 6 mennessä. Ryhmien välillä ei tämän jälkeen ollut eroa myöhäisen vasteen saaneiden lukumäärissä.

Ensisijaisina päätepisteinä olivat viikolla 30 kliinisessä remissiossa (CDAI < 150) olevien potilaiden lukumäärä sekä vasteen häviämisen ajankohta viikkoon 54 asti. Kortikosteroidien vähentäminen sallittiin viikon 6 jälkeen.

Taulukko 5
Vaikutukset vasteeseen ja remissioon, tulokset ACCENT I -tutkimuksesta (viikolla 2 respondoineet)

	ACCENT I (viikolla 2 respondoineet) % potilaista		
	Plasebo ylläpitohoito (n = 110)	Infliksimabi ylläpitohoito 5 mg/kg (n = 113) (p-arvo)	Infliksimabi ylläpitohoito 10 mg/kg (n = 112) (p-arvo)
Mediaani aika vasteen katoamiseen viikkoon 54 asti	19 viikkoa	38 viikkoa (0,002)	> 54 viikkoa (< 0,001)
Viikko 30			
Kliininen vaste ^a	27,3	51,3 (< 0,001)	59,1 (< 0,001)
Kliininen remissio	20,9	38,9 (0,003)	45,5 (< 0,001)
Remissio ilman steroideja	10,7 (6/56)	31,0 (18/58) (0,008)	36,8 (21/57) (0,001)
Viikko 54			
Kliininen vaste ^a	15,5	38,1 (< 0,001)	47,7 (< 0,001)
Kliininen remissio	13,6	28,3 (0,007)	38,4 (< 0,001)
Pitkäkestoinen remissio ilman steroideja ^b	5,7 (3/53)	17,9 (10/56) (0,075)	28,6 (16/56) (0,002)

^a CDAI:n lasku ≥ 25 % ja ≥ 70 pistettä.

^b CDAI < 150 sekä viikolla 30 että 54 eikä potilas käytä kortikosteroideja 3 kuukauteen ennen viikkoa 54, mutta käytti kortikosteroideja lähtötilanteessa.

Viikolta 14 alkaen hoitovasteen saaneiden potilaiden, jotka sitten menettivät kliinisen hyödyn, sallittiin vaihtaa saamaan infliksimabia 5 mg/kg suuremman annoksen kuin se, jota saamaan heidät alun perin satunnaistettiin. 89 % (50/56) potilaista, jotka menettivät kliinisen vasteen infliksimabia 5 mg/kg saaneiden ylläpitoryhmässä viikon 14 jälkeen, saivat vasteen infliksimabin annoksella 10 mg/kg.

Elämänlaadun paranemista sekä sairaudesta johtuvien sairaalapäivien ja kortikosteroidien käytön vähenemistä havaittiin infliksimabia ylläpitohoitona saaneiden ryhmissä verrattuna plaseboa ylläpitohoitona saaneiden ryhmään viikoilla 30 ja 54.

Infliksimabia arvioitiin atsatiopriinin kanssa tai yksinään satunnaistetussa, kaksoissokkoutetussa aktiivivertailututkimuksessa (SONIC). Tutkimukseen osallistui 508 keskivaikeaa tai vaikeaa Crohnin tautia sairastavaa aikuista potilasta (CDAI $\geq 220 \leq 450$), jotka eivät aiemmin olleet saaneet biologista lääkettä eivätkä immunosuppressantteja ja joilla taudin keston mediaani oli 2,3 vuotta.

Lähtötilanteessa 27,4 % potilasta sai systeemisiä kortikosteroideja, 14,2 % sai budesonidia ja 54,3 % sai 5-ASA-valmisteita. Potilaat satunnaistettiin saamaan joko pelkkää atsatiopriinia, pelkkää infliksimabia tai infliksimabin ja atsatiopriinin yhdistelmähoitoa. Infliksimabin annos oli 5 mg/kg viikoilla 0, 2, 6 ja sen jälkeen joka 8. viikko. Atsatiopriinin annos oli 2,5 mg/kg vuorokaudessa.

Tutkimuksen ensisijainen päätepiste oli kliininen remissio ilman kortikosteroideja viikolla 26. Tämä määritettiin niiden kliinisen remission (CDAI < 150) saavuttaneiden potilaiden määränä, jotka eivät vähintään kolmeen viikkoon olleet käyttäneet oraalisia systeemisiä kortikosteroideja (prednisonia tai vastaavaa) tai budesonidia annoksella > 6 mg/vrk. Tulokset ovat taulukossa 6. Niiden potilaiden osuus, joilla limakalvot olivat parantuneet viikolla 26, oli merkitsevästi suurempi infliksimabin ja atsatiopriinin yhdistelmähoitoa saaneiden ryhmässä (43,9 %, $p < 0,001$) sekä pelkkää infliksimabia saaneiden ryhmässä (30,1 %, $p = 0,023$) verrattuna pelkkää atsatiopriinia saaneiden ryhmään (16,5 %).

Taulukko 6
Niiden potilaiden osuus prosentteina, jotka saavuttivat kliinisen remission ilman kortikosteroideja viikolla 26, SONIC-tutkimus

	Atsatiopriini monoterapia	Infliksimabi monoterapia	Infliksimabi + atsatiopriini yhdistelmähoito
Viikko 26			
Kaikki satunnaistetut potilaat	30,0 % (51/170)	44,4 % (75/169) ($p = 0,006$)*	56,8 % (96/169) ($p < 0,001$)*

* P-arvot laskettu molemmille infliksimabiryhmille vs. pelkkä atsatiopriini.

Viikolla 50 havaittiin samanlainen suuntaus kliinisen remission saavuttamisessa ilman kortikosteroideja. Lisäksi tautispesifisessä elämänlaatukselyssä (IBDQ-kysely) havaittiin elämänlaadun parantuneen infliksimabia saaneilla.

Fistuloivan aktiivisen Crohnin taudin induktiohoito

Teho arvioitiin satunnaistetussa, kaksoissokkoutetussa, plasebokontrolloidussa tutkimuksessa 94:llä fistuloivaa Crohnin tautia sairastavalla potilaalla, joilla oli vähintään 3 kuukautta olleita fisteileitä. Näistä potilaista 31 sai infliksimabia 5 mg/kg. Noin 93 % potilaista oli aiemmin saanut antibiootteja tai immunosuppressiivista hoitoa.

Tavanomaisen lääkityksen ottaminen rinnakkain stabiileina annoksina sallittiin ja 83 % potilaista jatkoi ainakin yhtä näistä hoidoista. Potilaat saivat kolme annosta joko plaseboa tai infliksimabia viikoilla 0, 2 ja 6. Potilaita seurattiin jopa 26 viikkoa. Ensisijaisena tutkimuksen päätepisteenä oli se osa potilaista, joilla ilmeni kliininen vaste määriteltynä siten, että fisteiden, jotka vuotivat niitä varovasti painettaessa, määrä vähentyi ≥ 50 % lähtöarvosta vähintään kahdella perättäisellä käyntikerralla (4 viikon väli) ilman, että lääkkeiden käyttöä lisättiin tai että Crohnin taudin vuoksi tehtiin leikkaus.

Infliksimabia 5 mg/kg:n annoksena saaneista potilaista 68 %:lla (21/31) saatiin kliininen vaste ja vastaavasti 26 %:lla (8/31) plaseboa saaneista potilaista ($p = 0,002$). Infliksimabia saaneiden potilaiden ryhmässä vaste havaittiin keskimäärin 2 viikon kuluttua. Vasteen keskimääräinen kesto oli 12 viikkoa. Lisäksi kaikki fistelit sulkeutuivat 55 %:lla infliksimabia saaneista potilaista ja vastaavasti 13 %:lla plaseboa saaneista potilaista ($p = 0,001$).

Fistuloivan aktiivisen Crohnin taudin ylläpitohoito

Toistuvien infliksimabiannosten tehoa fistuloivaa Crohnin tautia sairastavilla potilailla selvitettiin vuoden pituisessa kliinisessä tutkimuksessa (ACCENT II). Yhteensä 306 potilasta sai 3 annosta infliksimabia 5 mg/kg viikoilla 0, 2 ja 6. Lähtötilanteessa 87 %:lla potilaista oli perianaalisia fisteleit, 14 %:lla oli abdominaalisia fisteleit ja 9 %:lla rektovaginaalisia fisteleit. CDAI-arvon mediaani oli 180. Viikolla 14 arvioitiin 282 potilaan kliininen vaste ja heidät satunnaistettiin saamaan joko plaseboa tai 5 mg/kg infliksimabia joka 8. viikko viikolle 46 asti.

Viikolla 14 respondoineet (195/282) analysoitiin ensisijaista päätepistettä varten, joka oli aika satunnaistamisesta vasteen häviämiseen (ks. taulukko 7). Kortikosteroidien vähentäminen sallittiin viikon 6 jälkeen.

Taulukko 7
Vaikutukset vasteeseen, tulokset ACCENT II -tutkimuksesta (viikolla 14 respondoineet)

	ACCENT II (viikolla 14 respondoineet)		
	Plasebo ylläpitohoito (n = 99)	Infliksimabi ylläpitohoito (5 mg/kg) (n = 96)	p-arvo
Mediaani aika vasteen katoamiseen viikkoon 54 asti	14 viikkoa	> 40 viikkoa	< 0,001
Viikko 54			
Fistelivaste (%) ^a	23,5	46,2	0,001
Täydellinen fistelivaste (%) ^b	19,4	36,3	0,009

^a A \geq 50 % alenema lähtötilanteesta vuotavien fistelien määrässä \geq 4 viikon aikana.

^b Vuotavien fistelien puuttuminen.

Viikon 22 alussa ne potilaat, jotka aluksi saivat hoitovasteen ja joilta se sittemmin hävisi, kelpuutettiin vaihtamaan aktiiviseen uusintahoitoon 8 viikon välein infliksimabiannoksella, joka oli 5 mg/kg suurempi kuin se, jota saamaan heidät alun perin satunnaistettiin. Infliksimabia 5 mg/kg saaneiden ryhmässä, jotka vaihdettiin fistelivasteen häviämisen vuoksi viikon 22 jälkeen, 57 % (12/21) sai vasteen uusintahoidolla, jossa annettiin infliksimabia 10 mg/kg 8 viikon välein.

Plasebon ja infliksimabin välillä ei havaittu merkitsevää eroa niissä potilasryhmissä, joilla kaikki fistelit olivat pitkäkestoisesti sulkeutuneet 54 viikon aikana, sellaisten oireiden kuten proktalgiaoireiden, absessien ja virtsatieinfektioiden suhteen tai hoidon aikana kehittyneiden uusien fisteleiden lukumäärän suhteen.

Ylläpitohoito infliksimabilla 8 viikon välein vähentää merkitsevästi sairaudesta johtuvien sairaalapäivien määrää sekä leikkauksia verrattuna plaseboon. Lisäksi havaittiin kortikosteroidien käytön vähenemistä sekä elämänlaadun paranemista.

Haavainen koliitti aikuisilla

Remicaden teho ja turvallisuus arvioitiin kahdessa (ACT 1 ja ACT 2) satunnaistetussa, kaksoissokkoutetussa, plasebokontrolloidussa kliinisessä tutkimuksessa aikuisilla potilailla, joilla oli keskivaikea tai vaikea aktiivinen haavainen koliitti (Mayo-asteikolla 6-12; endoskooppinen pisteytys \geq 2), joka ei reagoi riittävästi perinteisiin hoitoihin [oraaliset kortikosteroidit, aminosalisylaattit ja/tai immunomodulaattorit (6-merkaptopuriini, atsatiopriini)]. Tutkimuksen aikana sallittiin oraalisten aminosalisylaattien, kortikosteroidien ja/tai immunomoduloivien aineiden käyttö vakioannoksina. Molemmissa tutkimuksissa potilaat satunnaistettiin saamaan joko plaseboa tai

Remicadea 5 mg/kg tai 10 mg/kg viikoilla 0, 2, 6, 14 ja 22 ja ACT 1 -tutkimuksessa viikoilla 30, 38 ja 46. Kortikosteroidin asteittainen vähentäminen sallittiin viikon 8 jälkeen.

Taulukko 8

Vaikutus kliiniseen vasteeseen, taudin remissioon ja limakalvojen paranemiseen viikoilla 8 ja 30. ACT 1- ja ACT 2 -tutkimusten yhdistetyt tulokset.

	Infliksimabi			
	Plasebo	5 mg/kg	10 mg/kg	Yhdistetty
Satunnaistettuja potilaita	244	242	242	484
Osuus potilaista, joilla kliininen vaste ja pitkäkestoinen kliininen vaste				
Kliininen vaste viikolla 8 ^a	33,2 %	66,9 %	65,3 %	66,1 %
Kliininen vaste viikolla 30 ^a	27,9 %	49,6 %	55,4 %	52,5 %
Pitkäkestoinen vaste (kliininen vaste sekä viikolla 8 että viikolla 30) ^a	19,3 %	45,0 %	49,6 %	47,3 %
Osuus potilaista, joilla tauti remissiossa ja remissio pitkäkestoinen				
Tauti remissiossa viikolla 8 ^a	10,2 %	36,4 %	29,8 %	33,1 %
Tauti remissiossa viikolla 30 ^a	13,1 %	29,8 %	36,4 %	33,1 %
Pitkäkestoinen remissio (remissiossa sekä viikolla 8 että viikolla 30) ^a	5,3 %	19,0 %	24,4 %	21,7 %
Osuus potilaista, joilla limakalvot paranivat				
Limakalvojen paraneminen viikolla 8 ^a	32,4 %	61,2 %	60,3 %	60,7 %
Limakalvojen paraneminen viikolla 30 ^a	27,5 %	48,3 %	52,9 %	50,6 %

^a p < 0,001 kummallekin infliksimabiryhmälle vs. plasebo.

Remicaden teho viikolle 54 asti arvioitiin ACT 1-tutkimuksessa.

Yhdistetyn infliksimabiryhmän potilaista viikolla 54 kliinisen vasteen oli saavuttanut 44,9 %, kun vastaava luku plaseboryhmässä oli 19,8 % (p < 0,001). Taudin remissiota ja limakalvojen paranemista tapahtui viikolla 54 yhdistetyssä infliksimabiryhmässä suuremmalla osalla potilaista kuin plaseboryhmässä (taudin remissiota 34,6 % infliksimabiryhmässä vs. 16,5 % plaseboryhmässä, p < 0,01 ja limakalvojen paranemista vastaavasti 46,1 % vs. 18,2 %, p < 0,001). Niiden potilaiden osuus, joilla todettiin pitkäkestoinen vaste ja pitkäkestoinen remissio viikolla 54, oli suurempi yhdistetyssä infliksimabiryhmässä kuin plaseboryhmässä (pitkäkestoinen vaste 37,9 % infliksimabiryhmässä vs. 14,0 % plaseboryhmässä, p < 0,001; ja pitkäkestoinen remissio vastaavasti 20,2 % vs. 6,6 %, p < 0,001).

Yhdistetyn infliksimabiryhmän potilaista suurempi osa saattoi lopettaa kortikosteroidilääkityksen taudin remissiovaiheessa kuin plaseboryhmän potilaista sekä viikolla 30 (22,3 % vs. 7,2 %, p < 0,001, yhdistetyt tiedot ACT 1- ja ACT 2 -tutkimuksista) että viikolla 54 (21,0 % vs. 8,9 %, p = 0,022, tiedot ACT 1 -tutkimuksesta).

Yhdistettyjen tulosten analyysi ACT 1- ja ACT 2 -tutkimuksista ja niiden jatkotutkimuksista, jotka analysoitiin lähtötalanteesta viikolle 54 asti, osoittivat haavaiseen koliittiin liittyvien sairaalaan joutumisten ja kirurgisten toimenpiteiden määrän vähenemisen infliksimabihoidon yhteydessä. Haavaiseen koliittiin liittyvien sairaalaan joutumisten määrä oli merkitsevästi vähäisempi infliksimabia 5 ja 10 mg/kg saaneiden ryhmissä kuin plaseboryhmässä (sairaalaan joutumisten lukumäärän keskiarvo sataa potilasvuotta kohti: 21 ja 19 vs. 40 plaseboryhmässä; vastaavasti p = 0,019 ja p = 0,007). Haavaiseen koliittiin liittyvien kirurgisten toimenpiteiden määrä oli myös vähäisempi infliksimabia 5 ja 10 mg/kg saaneiden ryhmissä kuin plaseboryhmässä (kirurgisten toimenpiteiden lukumäärän keskiarvo sataa potilasvuotta kohti: 22 ja 19 vs. 34; vastaavasti p = 0,145 ja p = 0,022).

Tiedot niistä potilaista, joille tehtiin kolektomia jossain vaiheessa 54 viikon aikana ensimmäisen tutkimusinfuusion jälkeen, kerättiin ja yhdistettiin ACT 1- ja ACT 2 -tutkimuksista ja niiden

jatkotutkimuksista. Infliksimabia 5 mg/kg saaneiden ryhmässä (28/242 tai 11,6 % [N.S.]) kuten myös infliksimabia 10 mg/kg saaneiden ryhmässä (18/242 tai 7,4 % [p = 0,011]) potilaille tehtiin kolektomia harvemmin kuin plaseboryhmässä (36/244; 14,8 %).

Kolektomian esiintymistiheyden alenemista tutkittiin myös toisessa satunnaistetussa, kaksoissokkoutetussa tutkimuksessa (C0168Y06) sairaalassa olevilla potilailla (n = 45), joilla oli kohtalainen tai vaikea aktiivinen haavainen koliitti ja joilla hoito laskimoon annettavilla kortikosteroideilla ei tehonnut ja joilla sen vuoksi oli suurempi kolektomian riski. Merkitsevästi vähemmän kolektomioita tehtiin 3 kuukauden aikana tutkimusinfuusion antamisesta niillä potilailla, jotka saivat infliksimabia yhden 5 mg/kg annoksen verrattuna potilaisiin, jotka saivat plaseboa (29,2 % vs. 66,7 %, p = 0,017).

ACT 1- ja ACT 2 -tutkimuksissa infliksimabi kohotti elämänlaatua, mikä vahvistettiin tilastollisesti merkitsevänä paranemisenä sekä tautispesifisessä elämänlaatukyselyssä (IBDQ-kysely) että generisessä 36-kohtaisessa lyhytmuotoisessa tutkimuksessa SF-36.

Selkärankareuma aikuisilla

Infliksimabin tehoa ja turvallisuutta arvioitiin kahdessa kaksoissokkoutetussa, plasebokontrolloidussa monikeskustutkimuksessa aktiivista selkärankareumaa sairastavilla potilailla (Bath Ankylosing Spondylitis Disease Activity Index [BASDAI] pistearvo ≥ 4 ja spinaalikipu ≥ 4 asteikolla 1-10).

Ensimmäisessä tutkimuksessa (P01522), jossa oli 3 kuukauden pituinen kaksoissokkoutettu vaihe, 70 potilasta sai joko infliksimabia 5 mg/kg tai plaseboa viikoilla 0, 2 ja 6 (35 potilasta molemmissa ryhmissä). Viikolla 12 plaseboryhmän potilaat vaihdettiin saamaan infliksimabia 5 mg/kg joka 6. viikko viikolle 54 asti. Ensimmäisen tutkimusvuoden jälkeen 53 potilasta jatkoi avoimessa jatkotutkimuksessa viikolle 102 asti.

Toisessa kliinisessä tutkimuksessa (ASSERT) 279 potilasta satunnaistettiin saamaan joko plaseboa (ryhmä 1, n = 78) tai infliksimabia 5 mg/kg (ryhmä 2, n = 201) viikoilla 0, 2 ja 6 ja sitten joka 6. viikko viikolle 24 asti. Sen jälkeen kaikki potilaat jatkoivat infliksimabilla joka 6. viikko viikolle 96 asti. Ryhmä 1 sai infliksimabia 5 mg/kg. Ryhmässä 2 aloitettaessa viikon 36 infuusiota ne potilaat, joilla oli BASDAI ≥ 3 kahdella peräkkäisellä käynnillä, saivat sen jälkeen infliksimabia 7,5 mg/kg joka 6. viikko viikolle 96 asti.

ASSERT-tutkimuksessa merkkien ja oireiden paranemista havaittiin niinkin aikaisin kun viikolla 2. Viikolla 24 ASAS 20 -vasteen saaneiden lukumäärä oli 15/78 (19 %) plaseboryhmässä ja 123/201 (61 %) infliksimabia 5 mg/kg saaneiden ryhmässä (p < 0,001). 95 potilasta ryhmästä 2 jatkoi annoksella 5 mg/kg joka 6. viikko. Viikolla 102 80 potilasta sai yhä infliksimabia ja näistä 71:llä (89 %) havaittiin ASAS 20 -vaste.

Myös tutkimuksessa P01522 merkkien ja oireiden paranemista havaittiin niinkin aikaisin kun viikolla 2. Viikolla 12 BASDAI 50 -vasteen saaneiden lukumäärä oli 3/35 (9 %) plaseboryhmässä ja 20/35 (57 %) 5 mg/kg saaneiden ryhmässä (p < 0,01). 53 potilasta jatkoi annoksella 5 mg/kg joka 6. viikko. Viikolla 102 49 potilasta sai yhä infliksimabia ja näistä 30:llä (61 %) havaittiin BASDAI 50 -vaste.

Molemmissa tutkimuksissa fyysinen toimintakyky sekä elämänlaatu mitattuna BASFI-toimintakykyindeksillä ja SF-36-mittarin fyysistä toimintakykyä mittaavilla arvoilla paranivat myös merkitsevästi.

Nivelpsoriaasi aikuisilla

Tehoa ja turvallisuutta arvioitiin kahdessa kaksoissokkoutetussa, plasebokontrolloidussa monikeskustutkimuksessa aktiivista nivelpsoriaasia sairastavilla potilailla.

Ensimmäisessä kliinisessä tutkimuksessa (IMPACT) infliksimabin tehoa ja turvallisuutta arvioitiin 104 potilaalla, joilla oli aktiivinen polyartikulaarinen nivelpsoriaasi. 16 viikon pituisen kaksoissokkoutetun vaiheen aikana potilaat saivat joko infliksimabia 5 mg/kg tai plaseboa viikoilla 0,

2, 6 ja 14 (52 potilasta molemmissa ryhmissä). Viikosta 16 alkaen plaseboa saaneet potilaat siirtyivät saamaan infliksimabia ja siten kaikki potilaat saivat 5 mg/kg infliksimabia joka 8. viikko viikolle 46 asti. Ensimmäisen tutkimusvuoden jälkeen 78 potilasta jatkoi tutkimuksen avoimessa vaiheessa viikolle 98 asti.

Toisessa kliinisessä tutkimuksessa (IMPACT 2) infliksimabin tehoa ja turvallisuutta arvioitiin 200 potilaalla, joilla oli aktiivinen nivelpsoriaasi (≥ 5 turvonnutta niveltä ja ≥ 5 arkaa niveltä). 46 % potilaista jatkoi stabiililla metotreksaattiannoksella (≤ 25 mg/viikko). 24 viikon pituisen kaksoissokkoutetun vaiheen aikana potilaat saivat joko 5 mg/kg infliksimabia tai plaseboa viikoilla 0, 2, 6, 14 ja 22 (100 potilasta molemmissa ryhmissä). Viikolla 16 47 plaseboa saanutta potilasta, joilla oli alle 10 %:n paranema lähtötilanteesta sekä turvonneiden että arkojen nivelten lukumäärissä, vaihdettiin saamaan infliksimabia induktiohoitona (varhainen vaihto). Viikolla 24 kaikki plaseboa saaneet potilaat vaihdettiin saamaan infliksimabia induktiohoitona. Lääkkeen antaminen jatkui kaikilla potilailla viikolle 46 asti.

IMPACT- ja IMPACT 2 -tutkimusten tärkeimmät tehoa kuvaavat tulokset on esitetty alla taulukossa 9.

Taulukko 9
Vaikutus ACR- ja PASI-arvoihin IMPACT- ja IMPACT 2 -tutkimuksissa

	IMPACT			IMPACT 2*		
	Plasebo (viikko 16)	Infliksimabi (viikko 16)	Infliksimabi (viikko 98)	Plasebo (viikko 24)	Infliksimabi (viikko 24)	Infliksimabi (viikko 54)
Satunnaistettuja potilaita	52	52	N/A ^a	100	100	100
ACR vaste (% potilaista)						
N	52	52	78	100	100	100
ACR 20 vaste*	5 (10 %)	34 (65 %)	48 (62 %)	16 (16 %)	54 (54 %)	53 (53 %)
ACR 50 vaste*	0 (0 %)	24 (46 %)	35 (45 %)	4 (4 %)	41 (41 %)	33 (33 %)
ACR 70 vaste*	0 (0 %)	15 (29 %)	27 (35 %)	2 (2 %)	27 (27 %)	20 (20 %)
PASI vaste (% potilaista) ^b						
N				87	83	82
PASI 75 vaste**				1 (1 %)	50 (60 %)	40 (48,8 %)

* ITT-analyysi, jossa potilaat, joilta puuttui tutkimustietoa, olivat mukana luokiteltuna hoitoon reagoimattomiksi.

^a Viikon 98 tiedot IMPACT-tutkimuksesta sisältävät yhdistetyt tiedot plasebon vaihtovuorovaiheesta ja infliksimabipotilaista, jotka olivat mukana avoimessa jatkovaiheessa.

^b Perustuu potilaisiin, joilla PASI $\geq 2,5$ lähtötilanteessa IMPACT-tutkimuksessa, ja potilaisiin, joilla psoriaasin peittämän ihon pinta-ala ≥ 3 % lähtötilanteessa IMPACT 2 -tutkimuksessa.

** PASI 75 vaste IMPACT-tutkimuksessa ei mukana johtuen alhaisesta potilaiden lukumäärästä N; $p < 0,001$ infliksimabi vs. plasebo viikolla 24 IMPACT 2 -tutkimuksessa.

Sekä IMPACT- että IMPACT 2 -tutkimuksessa kliininen vaste havaittiin jo viikolla 2 ja se säilyi IMPACT-tutkimuksessa viikolle 98 asti ja IMPACT 2 -tutkimuksessa viikolle 54 asti. Teho on osoitettu sekä samanaikaisen metotreksaatin kanssa että ilman. Nivelpsoriaasille tyypillisissä perifeeristä aktiivisuutta mittaavissa parametreissa (kuten turvonneiden nivelten lukumäärä, kipeiden/arkojen nivelten lukumäärä, daktyliitti ja entesopatia) todettiin paranemista infliksimabia saaneilla potilailla.

Röntgenografiset muutokset arvioitiin IMPACT 2 -tutkimuksessa. Röntgenkuvat käsistä ja jaloista kerättiin lähtötilanteessa, viikoilla 24 sekä 54. Infliksimabihoito vähensi perifeeristen niveltuhojen etenemisnopeutta verrattuna plaseboon viikolla 24 ensisijaisessa päätepisteessä, kun sitä mitattiin muutoksena lähtötilanteesta van der Heijde -modifioidulla Sharpin asteikolla (keskiarvo \pm SD oli $0,82 \pm 2,62$ plaseboryhmässä ja $-0,70 \pm 2,53$ infliksimabiryhmässä; $p < 0,001$). Infliksimabiryhmässä keskimääräinen muutos van der Heijde -modifioidulla Sharpin asteikolla pysyi alle nollan viikolla 54.

Infliksimabia saaneilla potilailla osoitettiin fyysisen toimintakyvyn merkittävä paraneminen toimintakykyindeksillä (HAQ) arvioituna. Merkittävää paranemista osoitettiin myös terveydentilaan

liittyvässä elämänlaadussa, kun sitä mitattiin fyysisten ja henkisten osatekijöiden summana SF-36 -mittarilla IMPACT 2 -tutkimuksessa.

Psoriaasi aikuisilla

Infliksiimabin tehoa arvioitiin kahdessa satunnaistetussa, kaksoissokkoutetussa monikeskustutkimuksessa: SPIRIT ja EXPRESS. Molemmissa tutkimuksissa potilailla oli plakkipsoriaasi (ihon pinta-alaa kuvaava BSA-indeksi oli ≥ 10 % ja psoriaasin laajuutta ja vaikeusastetta kuvaava PASI-indeksi ≥ 12). Molemmissa tutkimuksissa ensisijainen päätetapahtuma oli se osa potilaista prosentteina, jotka saavuttivat vähintään 75 %:n paranemisen PASI-indeksillä mitattuna viikolla 10 verrattuna lähtötilanteeseen.

SPIRIT-tutkimuksessa infliksiimabin tehoa induktiohoitona arvioitiin 249 potilaalla, joilla oli plakkipsoriaasi ja jotka olivat aiemmin saaneet PUVA-hoitoa tai systeemistä hoitoa. Potilaat saivat infliksiimabia joko 3 tai 5 mg/kg tai plaseboa infuusiiona viikoilla 0, 2 ja 6. Potilaat, joiden PGA-arvo oli vähintään 3, saivat yhden lisäinfuusion viikolla 26.

SPIRIT-tutkimuksessa niiden potilaiden osuus, jotka saavuttivat PASI 75-vasteen viikolla 10, oli 71,7 % 3 mg/kg infliksiimabia saaneiden ryhmässä, 87,9 % 5 mg/kg infliksiimabia saaneiden ryhmässä ja 5,9 % plaseboryhmässä ($p < 0,001$). Viikolla 26, 20 viikkoa viimeisen induktioannoksen jälkeen, 30 % potilaista 5 mg/kg saaneiden ryhmässä ja 13,8 % potilaista 3 mg/kg ryhmässä saivat PASI 75-vasteen. Viikkojen 6 ja 26 välillä psoriaasioireet vähitellen palasivat taudin pahenemiseen kuluvaan mediaaniajan ollessa yli 20 viikkoa. Rebound-vaikutusta ei havaittu.

EXPRESS-tutkimuksessa infliksiimabin tehoa induktio- ja ylläpito-hoidossa arvioitiin 378:lla plakkipsoriaasia sairastavalla potilaalla. Potilaat saivat 5 mg/kg infliksiimabia tai plaseboa infuusiiona viikoilla 0, 2 ja 6 ja sen jälkeen ylläpitohoitona joka 8. viikko viikolle 22 plaseboryhmässä ja viikolle 46 infliksiimabiryhmässä. Viikolla 24 plaseboryhmä vaihdettiin saamaan infliksiimabia induktiohoitona (5 mg/kg) ja sen jälkeen ylläpitohoitona (5 mg/kg). Kynsipsoriaasi arvioitiin käyttäen kynsipsoriaasi-indeksiä (Nail Psoriasis Severity Index, NAPSI). 71,4 % näistä potilaista oli saanut aiemmin PUVA-hoitoa, metotreksaattia, siklosporiinia tai asitretiinia, vaikkakaan he eivät välttämättä olleet resistenttejä näille hoidoille. Keskeiset tulokset on esitetty taulukossa 10. Infliksiimabia saaneilla potilailla oli nähtävissä merkittävät PASI 50-vasteet ensimmäisellä käynnillä (viikolla 2) ja PASI 75-vasteet toisella käynnillä (viikolla 6). Aiemmin systeemistä hoitoa saaneiden potilaiden alaryhmässä teho oli sama kuin tutkimuksen yleisessä potilasjoukossa.

Taulukko 10

Kooste PASI-vasteista, PGA-arvoista ja niiden potilaiden määrästä prosentteina, joilla kaikki kynnet paranivat, viikoilla 10, 24 ja 50, EXPRESS-tutkimus

	Plasebo → Infliksiimabi 5 mg/kg (viikolla 24)	Infliksiimabi 5 mg/kg
Viikko 10		
N	77	301
≥ 90 % parantuminen	1 (1,3 %)	172 (57,1 %) ^a
≥ 75 % parantuminen	2 (2,6 %)	242 (80,4 %) ^a
≥ 50 % parantuminen	6 (7,8 %)	274 (91,0 %)
PGA täysin parantunut (0) tai minimaalinen (1)	3 (3,9 %)	242 (82,9 %) ^{ab}
PGA täysin parantunut (0), minimaalinen (1) tai lievä (2)	14 (18,2 %)	275 (94,2 %) ^{ab}
Viikko 24		
N	77	276
≥ 90 % parantuminen	1 (1,3 %)	161 (58,3 %) ^a
≥ 75 % parantuminen	3 (3,9 %)	227 (82,2 %) ^a
≥ 50 % parantuminen	5 (6,5 %)	248 (89,9 %)
PGA täysin parantunut (0) tai minimaalinen (1)	2 (2,6 %)	203 (73,6 %) ^a
PGA täysin parantunut (0), minimaalinen (1) tai lievä (2)	15 (19,5 %)	246 (89,1 %) ^a

Viikko 50		
N	68	281
≥ 90 % parantumisen	34 (50,0 %)	127 (45,2 %)
≥ 75 % parantumisen	52 (76,5 %)	170 (60,5 %)
≥ 50 % parantumisen	61 (89,7 %)	193 (68,7 %)
PGA täysin parantunut (0) tai minimaalinen (1)	46 (67,6 %)	149 (53,0 %)
PGA täysin parantunut (0), minimaalinen (1) tai lievä (2)	59 (86,8 %)	189 (67,3 %)
Kaikki kynnet parantuneet^c		
Viikko 10	1/65 (1,5 %)	16/235 (6,8 %)
Viikko 24	3/65 (4,6 %)	58/223 (26,0 %) ^a
Viikko 50	27/64 (42,2 %)	92/226 (40,7 %)

^a p < 0,001; kaikille infliksimabiryhmille vs. verrokki.

^b n = 292.

^c Analyysi perustui potilasiin, joilla oli lähtötilanteessa kynsipsoriaasi (81,8 % potilaista). Keskimääräiset lähtötilanteen NAPSI-arvot olivat 4,6 infliksimabiryhmässä ja 4,3 plaseboryhmässä.

Kaikissa vertailuryhmissä osoitettiin merkitsevää paranemista lähtötilanteeseen verrattuna elämänlaatuindeksillä (DLQI) (p < 0,001) sekä SF-36-mittarin fyysistä ja henkistä toimintakykyä mittaavilla arvoilla (p < 0,001).

Pediatriiset potilaat

Crohnin tauti lapsilla (6–17-vuotiailla)

REACH-tutkimuksessa 112 potilasta (iältään 6–17-vuotiaita, mediaani ikä 13,0 vuotta), joilla oli kohtalainen tai vaikea, aktiivinen Crohnin tauti (lapsilla CDAI:n mediaaniarvo 40) ja joilla vaste perinteisiin hoitoihin oli ollut riittämätön, saivat 5 mg/kg infliksimabia viikoilla 0, 2 ja 6. Kaikilla potilailla 6-merkaptopuriinin, atsatiopriinin tai metotreksaatin annosten piti pysyä muuttumattomina (35 % sai lähtötilanteessa myös kortikosteroideja). Ne potilaat, joilla tutkijalääkäri arvioi olevan kliinisen vasteen viikolla 10, satunnaistettiin ja he saivat 5 mg/kg infliksimabia joka 8. viikko tai joka 12. viikko ylläpitohoitona. Jos vaste katosi ylläpitohoiton aikana, vaihtaminen suurempaan annokseen (10 mg/kg) ja/tai lyhyempään annosväliin (joka 8. viikko) sallittiin. Kolmellekymmenellekahdelle (32) arvioitavalle lapsipotilaalle tehtiin sallittu vaihto suurempaan annokseen tai lyhyempään annosväliin (9 potilasta joka 8. viikko ja 23 potilasta joka 12. viikko infuusion saaneiden ylläpitohoitoryhmässä). Kahdellakymmenen neljällä näistä potilaista (75,0 %) kliininen vaste palautui vaihdon jälkeen. 88,4 %:lla (99/112) potilaista oli kliininen vaste viikolla 10. 58,9 % (66/112) potilaista saavutti kliinisen remission viikolla 10.

Viikolla 30 kliinisessä remissiossa olevien potilaiden osuus oli suurempi joka 8. viikon (59,6 %, 31/52) kuin joka 12. viikon ylläpitohoitoryhmässä (35,3 %, 18/51; p = 0,013). Viikolla 54 luvut olivat 55,8 % (29/52) 8 viikon ja 23,5 % (12/51) 12 viikon ryhmässä ylläpitohoitossa (p < 0,001).

Tiedot fisteleistä johdettiin PCDAI-luvuista. Niistä 22 potilaasta, joilla oli fisteleitä lähtötilanteessa, 63,6 % (14/22) saavutti täydellisen fistelivasteen viikolla 10, 59,1 % (13/22) viikolla 30 ja 68,2 % (15/22) viikolla 54 yhdistetyissä joka 8. viikko ja joka 12. viikko infuusion saaneiden ylläpitoryhmissä.

Lisäksi havaittiin lähtötilanteeseen verrattuna tilastollisesti ja kliinisesti merkitsevä paraneminen elämänlaadussa sekä pituudessa, kuten myös merkitsevä väheneminen kortikosteroidien käytössä.

Haavainen koliitti lapsilla (6–17-vuotiaat)

Infliksimabin tehoa ja turvallisuutta arvioitiin kliinisessä, satunnaistetussa, avoimessa, vertailuryhmän sisältävässä monikeskustutkimuksessa (C0168T72). Tutkimukseen osallistui 60 6–17-vuotiasta lapsipotilasta (keski-ikä 14,5 vuotta), joilla oli keskivaikea tai vaikea aktiivinen haavainen koliitti (Mayo-asteikolla 6-12; endoskooppinen pisteytys ≥ 2), joka ei reagoi riittävästi perinteisiin hoitoihin. Lähtötilanteessa 53 % potilaista sai immunomodulaattorihoitoa (6-merkaptopuriini, atsatiopriini ja/tai metotreksaatti) ja 62 % potilaista kortikosteroideja. Immunomodulaattorihoiton keskeyttäminen ja kortikosteroidien vähentäminen sallittiin viikon 0 jälkeen.

Kaikki potilaat saivat alkuhoitona infliksimabia 5 mg/kg viikoilla 0, 2 ja 6. Potilaiden, jotka eivät saaneet vastetta infliksimabille 8 viikon aikana (n = 15), hoitoa ei jatkettu ja he jäivät turvallisuutta selvittävään seurantaan. Viikolla 8 45 potilasta satunnaistettiin saamaan joko infliksimabia 5 mg/kg joka 8. viikko tai joka 12. viikko ylläpitohoitona.

Kliinisen vasteen saavuttaneiden potilaiden osuus viikolla 8 oli 73,3 % (44/60). Lähtötilanteessa immunomodulaattoreita käyttäneiden ja ei-käyttäneiden kliininen vaste viikolla 8 oli samanlainen. Kliinisen remission saavutti viikolla 8 33,3 % (17/51) mitattuna pediatriksen haavaisen koliitin aktiivisuusindeksillä (PUCAI).

Viikolla 54 kliinisessä remissiossa olevien potilaiden osuus mitattuna PUCAI-indeksillä oli 38 % (8/21) joka 8. viikon ja 18 % (4/22) joka 12. viikon ylläpitohoitoryhmässä. Potilaiden osuus, jotka olivat remissiossa ja saivat kortikosteroideja lähtötilanteessa, mutta eivät viikolla 54, oli 38,5 % (5/13) joka 8. viikon ja 0 % (0/13) joka 12. viikon ylläpitohoitoryhmässä.

Tässä tutkimuksessa oli enemmän potilaita 12–17-vuotiaiden ikäryhmässä (45/60) kuin 6–11-vuotiaiden ikäryhmässä (15/60). Potilasmäärä kummassakin alaryhmässä on liian pieni, jotta voitaisiin tehdä lopullisia johtopäätöksiä iän vaikutuksesta. Nuorempien ikäryhmässä suuremmalla määrällä potilaista annosta jouduttiin nostamaan tai he keskeyttivät hoidon riittämättömän tehon vuoksi.

Muut pediatriiset käyttöaiheet

Euroopan lääkevirasto on myöntänyt vapautuksen velvoitteesta toimittaa tutkimustulokset Remicaden käytöstä nivelreuman, lastenreuman, nivelpsoriaasin, selkärankareuman, psoriaasin ja Crohnin taudin hoidossa kaikissa pediatriisissa potilasryhmissä (ks. kohdasta 4.2 ohjeet käytöstä pediatristen potilaiden hoidossa).

5.2 Farmakokinetiikka

Kun infliksimabia annettiin viidellä annostasolla (1, 3, 5, 10 tai 20 mg/kg) laskimonsisäisinä kertainfuusioina, tuloksena oli lineaarinen, annoksen kokoon suhteutuva seerumin maksimikonsentraation (C_{max}) ja AUC:n kasvu. Infuusiossa käytetyn lääkeannoksen suuruus ei vaikuttanut vakaan tilan jakautumistilavuuteen (3,0-4,1 litran mediaani V_d), mikä osoittaa, että infliksimabi jakautuu pääasiallisesti verisuonistosta. Farmakokinetiikan riippuvuutta ajasta ei todettu. Infliksimabin eliminaatioreittejä ei ole selvitetty. Virtsasssa ei ole havaittu muuttumatonta infliksimabia. Nivelreumapotilailla ei havaittu merkittäviä iästä tai painosta riippuvia eroja puhdistumassa tai jakaantumistilavuudessa. Infliksimabin farmakokinetiikkaa ei ole tutkittu iäkkäillä potilailla. Tutkimuksia maksa- tai munuaistautia sairastavilla potilailla ei ole tehty.

Kerta-annoksia 3, 5 tai 10 mg/kg käytettäessä mediaaniarvot C_{max} :lle olivat 77, 118 ja 277 mikrogrammaa/ml. Lopullisen puoliintumisajan mediaani näillä annoksilla vaihteli välillä 8-9,5 vuorokautta. Useimmilla potilailla suositellulla kerta-annoksella 5 mg/kg Crohnin taudissa ja ylläpitoannoksella 3 mg/kg joka 8. viikko nivelreumassa infliksimabi voitiin määrittää seerumista vähintään 8 viikon ajan.

Infliksimabin toistuva anto (5 mg/kg viikoilla 0, 2 ja 6 fistuloivassa Crohnin taudissa, 3 tai 10 mg/kg joka 4. tai 8. viikko nivelreumassa) johti vähäiseen infliksimabin kertymiseen seerumiin toisen annoksen jälkeen. Enempää kliinisesti merkityksellistä kertymistä ei havaittu. Useimmilla fistuloivaa Crohnin tautia sairastavilla potilailla infliksimabi oli määritettävissä seerumista 12 viikon ajan (vaihteluväli 4-28 viikkoa) annoksen ottamisen jälkeen.

Pediatriiset potilaat

Populaatiofarmakokineettinen analyysi, joka perustuu haavaista koliittia (N = 60), Crohnin tautia (N = 112), lastenreumaa (juveniili reumatoidiartriitti; N = 117) ja Kawasakin tautia (N = 16) sairastavilla, 2 kuukautta - 17 vuotta vanhoilla potilailla saatuihin tietoihin, osoitti infliksimabipitoisuuden riippuvan painosta ei-lineaarisesti. Kun Remicadea annettiin 5 mg/kg joka 8. viikko, vakaan tilan infliksimabi-altistuksen (vakaan tilan AUC-arvo, AUC_{ss}) ennustavan arvon mediaani 6-17-vuotiailla pediatriisilla potilailla oli noin 20 % alhaisempi kuin vastaava arvo aikuisilla.

AUC_{ss}-arvon mediaanin pediatriassa, 2- < 6-vuotiailla potilaille ennustettin olevan noin 40 % alhaisempi kuin aikuisilla. Tätä ennustetta tukevien potilaiden lukumäärä on kuitenkin vähäinen.

5.3 Prekliiniset tiedot turvallisuudesta

Infliksimabi ei reagoi ristiin TNF_α:n kanssa muilla lajeilla kuin ihmisellä ja simpansseilla. Siksi perinteiset prekliiniset tiedot infliksimabin turvallisuudesta ovat vähäiset. Kun tehtiin kehitystoksisuustutkimus hiirillä käyttäen analogista vasta-ainetta, joka selektiivisesti estää hiirten TNF_α:n funktionaalista aktiiviteettia, ei löytynyt merkkejä emoon kohdistuvasta toksisuudesta, sikiötoksisuudesta tai teratogeenisuudesta. Lisääntymiskykyä ja yleisiä lisääntymistoimintoja selvittävässä tutkimuksessa tiineiden hiirien määrä väheni saman analogisen vasta-aineen antamisen jälkeen. Ei tiedetä, johtuiko tämä koiraisiin vai naaraisiin vaiko molempiin kohdistuneista vaikutuksista. Hiirillä tehdyssä kuuden kuukauden pituisessa toistuvan annon toksisuutta selvittävässä tutkimuksessa käytettiin toistamiseen samaa hiiren TNF_α:n analogista vasta-ainetta. Tutkimuksessa havaittiin kiteytyviä joidenkin hoidettujen uroshiirien silmän linssin kapselissa. Potilaille ei ole tehty erityisiä oftalmologisia tutkimuksia, joiden avulla voitaisiin tutkia tämän havainnon merkitystä ihmisille.

Infliksimabin mahdollisia karsinogeenisia ominaisuuksia ei ole arvioitu pitkäaikaistutkimuksissa. Tutkimuksissa hiirillä, joilla oli normaalia vähemmän TNF_α:aa, ei havaittu kasvainten lisääntymistä, kun niille annettiin kasvaimia tunnetusti aiheuttavia ja/tai niiden kasvua edistäviä aineita.

6. FARMASEUTTISET TIEDOT

6.1 Apuaineet

Sakkarosi
Polysorbaatti 80
Mononatriumfosfaatti
Dinatriumfosfaatti

6.2 Yhteensopimattomuudet

Koska yhteensopivuustutkimuksia ei ole tehty, tätä lääkevalmistetta ei saa sekoittaa muiden lääkevalmisteiden kanssa.

6.3 Kesto-aika

Ennen käyttökuntoon saattamista:

3 vuotta 2°C–8°C:ssa.

Remicade voidaan säilyttää enintään 25°C:ssa yhden enintään 6 kuukauden pituisen jakson ajan, mutta niin, että alkuperäinen viimeinen käyttöpäivämäärä ei ylitä. Uusi viimeinen käyttöpäivämäärä on merkittävä koteloon. Jääkaappisäilytyksestä poiston jälkeen Remicadea ei saa laittaa takaisin jääkaappisäilytykseen.

Käyttökuntoon saattamisen ja laimentamisen jälkeen:

Laimennetun liuoksen on osoitettu käytön aikana olevan kemiallisesti ja fysikaalisesti stabiili enintään 28 päivää 2°C–8°C:ssa ja lisäksi 24 tuntia 25°C:ssa jääkaapista ottamisen jälkeen. Mikrobiologiselta kannalta infuusioliuos tulisi antaa välittömästi. Säilytysaika ja -olosuhteet ennen käyttöä ovat käyttäjän vastuulla eivätkä tavallisesti saisi ylittää 24 tuntia 2°C–8°C:ssa, ellei käyttökuntoon saattamista/laimennusta ole tehty valvotuissa ja validoiduissa aseptisissä olosuhteissa.

6.4 Säilytys

Säilytä jääkaapissa (2°C–8°C).

Ennen käyttökuntoon saattamista säilytys enintään 25°C:ssa, ks. kohta 6.3.

Käyttökuntoon saatetun lääkevalmisteen säilytys, ks. kohta 6.3.

6.5 Pakkaustyyppi ja pakkauskoot

Injektiopullo tyyppin 1 lasia, suljettu kumitulpalla ja alumiinisella puristusliittimellä ja suojattu muovikorkilla.

Remicade on saatavana 1, 2, 3, 4 tai 5 injektiopullon pakkauksina.

Kaikkia pakkauskokoja ei välttämättä ole myynnissä.

6.6 Erityiset varotoimet hävittämiselle ja muut käsittelyohjeet

1. Laske tarvittava annos ja tarvittavien Remicade-injektiopullojen määrä. Yksi Remicade-injektiopullo sisältää 100 mg infliksimabia. Laske vaadittavan käyttövalmiin Remicade-liuoksen kokonaismäärä.
2. Jokaisen Remicade-injektiopullon sisältö tehdään käyttövalmiiksi aseptisissa olosuhteissa liuottamalla 10 ml:aan injektionesteisiin käytettävää vettä käyttäen ruiskua, jossa on 21 G:n (0,8 mm) tai pienempi neula. Repäise injektiopullon alumiininen suojuus pois ja pyyhi korkki 70 %:lla alkoholilla kostutetulla pyyhkeellä. Työnnä ruiskun neula injektiopulloon kumitulpan keskiosan läpi ja ohjaa injektionesteisiin käytettävä vesi injektiopullon sisäpintaan. Heiluta liuosta kevyesti pyörittämällä injektiopulloa, jotta kylmäkuivattu kuiva-aine liukenee. Vältä pitkittynyttä tai voimakasta sekoittamista. ÄLÄ RAVISTA. Käyttöön valmistamisen yhteydessä liuokseen muodostuu usein vaahtoa. Anna käyttöön valmistetun liuoksen seistä 5 minuuttia. Tarkista, että liuos on väritöntä tai vaalean kellertävää ja opaalinhoitoista. Koska infliksimabi on proteiini, liuokseen saattaa muodostua joitakin pieniä läpinäkyviä hiukkasia. Mikäli samentumia, värin muuttumista tai muita vieraita hiukkasia havaitaan, liuosta ei saa käyttää.
3. Laimenna koko määrä käyttöön valmistettua Remicade-liuosta 250 ml:aan 9 mg/ml (0,9 %) natriumkloridi-infuusionestettä. Älä laimenna käyttöön valmistettua Remicade-liuosta millään muulla laimennusnesteellä. Laimennoksen voit tehdä siten, että otat käyttöön valmistetun Remicade-liuoksen verran 9 mg/ml (0,9 %) natriumkloridi-liuosta pois 9 mg/ml (0,9 %) natriumkloridi-infuusionestettä sisältävästä 250 ml:n lasipullosta tai infuusiopussista. Lisää käyttöön valmistetun Remicade-liuoksen koko määrä hitaasti 250 ml:n infuusiopulloon tai -pussiin. Sekoita kevyesti. Jos tilavuus on yli 250 ml, käytä joko isompaa infuusiopussia (esim. 500 ml tai 1 000 ml) tai useampaa 250 ml:n infuusiopussia. Tällä varmistetaan, ettei infuusioliuoksen pitoisuus ylitä 4 mg/ml. Jos infuusioliuos on säilytetty jääkaapissa käyttökuntoon saattamisen ja laimentamisen jälkeen, sen on annettava lämmitä huoneenlämmössä 25°C:seen 3 tunnin ajan ennen vaihetta 4 (infuusio). Säilytys yli 24 tuntia 2°C–8°C:ssa koskee ainoastaan Remicaden käyttöön valmistamista infuusionestepussissa.
4. Anna infuusioliuos vähintään sen kestoisena kuin suositellaan (ks. kohta 4.2). Käytä ainoastaan infuusiolaitteistoa, jossa on letkuun liitetty steriili, pyrogeeniton, vähän proteiineja sitova suodatin (huokoskoko 1,2 mikrometriä tai pienempi). Koska valmisteessa ei ole säilytysainetta, on suositeltavaa, että infuusioliuoksen antaminen aloitetaan mahdollisimman pian ja enintään 3 tunnin kuluttua käyttövalmiiksi sekoittamisesta ja laimentamisesta. Jos valmistetta ei käytetä välittömästi, säilytysaika ja -olosuhteet ennen käyttöä ovat käyttäjän vastuulla eivätkä tavallisesti saisi ylittää 24 tuntia 2°C–8°C:ssa, ellei käyttökuntoon saattamista/laimennusta ole tehty valvotuissa ja validoiduissa aseptisissä olosuhteissa (ks. kohta 6.3 yllä). Älä säilytä jäljelle jäävää infuusioliuosta uudelleenkäyttöä varten.
5. Fysikaalisia, biokemiallisia yhteensopivuustutkimuksia, joissa arvioidaan Remicaden antamista samanaikaisesti muiden aineiden kanssa, ei ole tehty. Älä infusoi Remicadea saman suonensisäisen linjan kautta muiden aineiden kanssa.

6. Tarkasta Remicade silmämääräisesti vieraiden hiukkasten ja värimuutosten havaitsemiseksi ennen lääkkeen antamista. Mikäli selviä samentumia, värin muuttumista tai vieraita hiukkasia havaitaan, älä käytä liuosta.
7. Käyttämätön lääkevalmiste tai jäte on hävitettävä paikallisten vaatimusten mukaisesti.

7. MYYNTILUVAN HALTIJA

Janssen Biologics B.V.
Einsteinweg 101
2333 CB Leiden
Alankomaat

8. MYYNTILUVAN NUMERO(T)

EU/1/99/116/001
EU/1/99/116/002
EU/1/99/116/003
EU/1/99/116/004
EU/1/99/116/005

9. MYYNTILUVAN MYÖNTÄMISPÄIVÄMÄÄRÄ/UUDISTAMISPÄIVÄMÄÄRÄ

Myyntiluvan myöntämisen päivämäärä: 13. elokuuta 1999
Viimeisimmän uudistamisen päivämäärä: 2. heinäkuuta 2009

10. TEKSTIN MUUTTAMISPÄIVÄMÄÄRÄ

26.10.2023

Lisätietoa tästä lääkevalmisteesta on Euroopan lääkeviraston verkkosivulla <http://www.ema.europa.eu>.