

1. BEZEICHNUNG DES ARZNEIMITTELS

Remicade 100 mg Pulver für ein Konzentrat zur Herstellung einer Infusionslösung.

2. QUALITATIVE UND QUANTITATIVE ZUSAMMENSETZUNG

Jede Durchstechflasche Remicade enthält 100 mg Infliximab, einen chimären, monoklonalen IgG1-Antikörper, der aus einer mittels kontinuierlicher Perfusion kultivierten rekombinanten Zell-Linie hergestellt wird. Nach Rekonstitution enthält jeder ml 10 mg Infliximab.

Hilfsstoffe siehe unter 6.1.

3. DARREICHUNGSFORM

Pulver für ein Konzentrat zur Herstellung einer Infusionslösung.

4. KLINISCHE ANGABEN**4.1 Anwendungsgebiete**Rheumatoide Arthritis

Remicade ist indiziert zur:

- Reduktion der Symptomatik und Verbesserung der körperlichen Funktionsfähigkeit bei Patienten mit aktiver Erkrankung, die nur unzureichend auf krankheitsmodifizierende Präparate, einschließlich Methotrexat, angesprochen haben. Bei diesen Patienten wurde anhand von radiologischen Untersuchungen eine Reduktion der Progressionsrate der Gelenkschäden nachgewiesen (siehe Abschnitt 5.1). Die Wirksamkeit und die Verträglichkeit sind nur für die kombinierte Anwendung mit Methotrexat belegt.

Morbus Crohn

Remicade ist indiziert zur:

- Behandlung eines schwergradigen, aktiven Morbus Crohn bei Patienten, die trotz einer vollständigen und adäquaten Therapie mit einem Kortikosteroid und einem Immunsuppressivum nicht angesprochen haben oder die eine Unverträglichkeit oder medizinische Gegenanzeige für solche Therapien haben.
- Behandlung von Morbus Crohn mit Fistelbildung bei Patienten, die trotz einer vollständigen und adäquaten Therapie mit einer konventionellen Behandlung (einschließlich Antibiotika, Drainage und immunsuppressiver Therapie) nicht angesprochen haben.

4.2 Dosierung,**Art und Dauer der Anwendung**

Remicade wird bei Erwachsenen intravenös verabreicht. Es wurde nicht bei Kindern (0–17 Jahre) geprüft.

Die Behandlung mit Remicade ist unter der Aufsicht und Kontrolle eines spezialisierten Arztes durchzuführen, der in der Diagnose und der Therapie der rheumatoiden Arthritis oder entzündlicher Darmerkrankungen erfahren ist. Mit Remicade behandelten Patienten sollte die Gebrauchsinformation und die spezielle Warnhinweiskarte, die durch den örtlichen Repräsentanten des Zulassungsinhabers zur Verfügung gestellt wird, ausgehändigt werden.

Alle Patienten, denen Remicade verabreicht wurde, sind nach der Infusion mindestens 1–2 Stunden hinsichtlich des Auftretens von akuten, im Zusammenhang mit der Infusion stehenden Reaktionen zu beobachten. Eine Notfallausrüstung, wie z. B. Adrenalin, Antihistaminika, Kortikosteroide und geeignetes Instrumentarium für eine künstliche Beatmung, muß zur Verfügung stehen. Patienten können z. B. mit einem Antihistaminikum, Hydrokortison und/oder Paracetamol vorbehandelt werden, um das Risiko für Reaktionen im Zusammenhang mit einer Infusion herabzusetzen (siehe Abschnitt 4.4 „Warnhinweise und Vorsichtsmaßnahmen für die Anwendung“).

Während der Behandlung mit Remicade sollten andere Begleittherapien, z. B. Kortikosteroide und Immunsuppressiva optimiert werden.

Rheumatoide Arthritis

Eine Dosis von 3 mg/kg wird als intravenöse Infusion über einen Zeitraum von 2 Stunden verabreicht. Der Erstinfusion folgen weitere Infusionen mit einer Dosierung von 3 mg/kg nach 2 und 6 Wochen, danach alle 8 Wochen. Remicade muß zusammen mit Methotrexat verabreicht werden.

Schwergradige, aktive Form von Morbus Crohn

Eine Dosis von 5 mg/kg wird als intravenöse Infusion über einen Zeitraum von 2 Stunden verabreicht.

Morbus Crohn mit Fistelbildung

Einer ersten Infusion von 5 mg/kg, die über einen Zeitraum von 2 Stunden verabreicht wird, folgen weitere Infusionen von 5 mg/kg 2 und 6 Wochen nach der Erstinfusion.

Wiederholungsbehandlung bei Morbus Crohn und bei rheumatoider Arthritis

Bei Patienten mit rheumatoider Arthritis sind die Verträglichkeit und Wirksamkeit einer wiederholten Anwendung im Abstand von jeweils 8 Wochen belegt.

Bei Patienten mit Morbus Crohn ist die langandauernde Wirkung der Wiederholungsbehandlung nicht gesichert. Verfügbare Daten unterstützen nicht eine weitere Infliximab-Behandlung, wenn der Patient auf die erste Infusion nicht angesprochen hat.

Erneute Anwendung bei Morbus Crohn und bei rheumatoider Arthritis

Bei Wiederauftreten der Krankheitssymptomatik kann Remicade innerhalb von 14 Wochen nach der letzten Infusion erneut verabreicht werden. Bei erneuter Anwendung von Remicade nach einer Therapiepause von 2 bis 4 Jahren nach der vorherigen Infusion kam es bei einer signifikanten Anzahl von Patienten mit Morbus Crohn zu einer Überempfindlichkeitsreaktion vom verzögerten Typ (siehe Abschnitt 4.4 und Abschnitt 4.8: „Verzögerte Überempfindlichkeitsreaktion“). Das Risiko einer Überempfindlichkeitsreaktion vom verzögerten Typ nach einer erneuten Behandlung nach einer Therapiepause von 15 Wochen bis 2 Jahren ist nicht bekannt. Daher ist von einer erneuten Anwendung nach einer Therapiepause von 15 Wochen abzuraten. Dies gilt sowohl für Patienten mit Morbus Crohn als auch für Patienten mit rheumatoider Arthritis.

Hinweise zur Zubereitung und zur Verabreichung siehe Abschnitt 6.6.

4.3 Gegenanzeigen

Remicade ist kontraindiziert bei Patienten mit Tuberkulose oder anderen schweren Infektionen wie Sepsis, Abszessen und opportunistischen Infektionen (siehe Abschnitt 4.4).

Remicade ist kontraindiziert bei Patienten mit mäßiggradiger oder schwerer Herzinsuffizienz (NYHA Klasse III/IV) (siehe Abschnitte 4.4 und 4.8).

Remicade darf nicht Patienten verabreicht werden, bei denen aus der Anamnese eine Überempfindlichkeit gegenüber Infliximab (siehe Abschnitt 4.8), gegenüber anderen murinen Proteinen oder irgendeinem der Hilfsstoffe bekannt ist.

4.4 Warnhinweise und Vorsichtsmaßnahmen für die Anwendung**Infusionsreaktionen und Überempfindlichkeit**

Infliximab wurde mit akuten infusionsbedingten Reaktionen, die einen anaphylaktischen Schock und verzögerte Überempfindlichkeitsreaktionen einschlossen, in Zusammenhang gebracht (siehe Abschnitt 4.8 „Nebenwirkungen“).

Akute infusionsbedingte Reaktionen, einschließlich anaphylaktische Reaktionen können während (innerhalb von Sekunden) oder innerhalb von wenigen Stunden nach der Infusion auftreten und sind während der ersten und zweiten Infusion am wahrscheinlichsten. Wenn akute infusionsbedingte Reaktionen auftreten, ist die Infusion sofort zu unterbrechen. Eine Notfallausrüstung, wie z. B. Adrenalin, Antihistaminika, Kortikosteroide und geeignetes Instrumentarium für eine künstliche Beatmung, muß zur Verfügung stehen. Patienten können z. B. mit einem Antihistaminikum, Hydrokortison und/oder Paracetamol zur Verhinderung leichter und vorübergehender Zwischenfälle vorbehandelt werden.

Es können sich Antikörper gegen Infliximab entwickeln, die schwerwiegende allergische Reaktionen auslösen können. Patienten, die Immunsuppressiva vor oder während der Behandlung mit Remicade absetzen, haben ein höheres Risiko, diese Antikörper zu bilden (siehe Abschnitt 4.8: „Immunogenität“). Diese Antikörper sind nicht immer in Serumproben nachweisbar. Bei Auftreten von schweren Reaktionen muß eine symptomatische Behandlung eingeleitet werden und weitere Remicade-Infusionen dürfen nicht erfolgen.

Eine verzögerte Überempfindlichkeitsreaktion wurde bei einer signifikanten Anzahl von Patienten mit Morbus Crohn (25 %) beobachtet, die mit Infliximab nach einem Zeitraum von 2 bis 4 Jahren ohne Infliximab-Behandlung erneut behandelt wurden. Die Symptomatik, welche innerhalb von 12 Tagen nach der Wiederbehandlung auftrat, beinhaltete Myalgie und/oder Arthralgie mit Fieber und/oder Hautausschlag. Einige Patienten entwickelten auch Pruritus, Gesicht-, Hand- oder Lippenödem, Dysphagie, Urtikaria sowie Hals- und/oder Kopfschmerzen. Die Patienten sind darauf hinzuweisen, daß sie sich bei einer verzögert auftretenden Ne-

Remicade 100 mg

Pulver für ein Konzentrat zur Herstellung einer Infusionslösung

CENTOCOR B.V./ESSEX PHARMA

benwirkung unverzüglich an ihren Arzt wenden müssen (siehe Abschnitt 4.8: „Verzögerte Überempfindlichkeitsreaktion“). Falls Patienten nach langer Zeit wiederbehandelt werden, müssen sie hinsichtlich des Auftretens der Symptomatik einer verzögerten Überempfindlichkeitsreaktion sorgfältig überwacht werden.

Infektionen

Die Patienten sind in Bezug auf Infektionen, einschließlich Tuberkulose, vor, während und nach der Behandlung mit Remicade genau zu überwachen. Da die Elimination von Infliximab bis zu sechs Monate dauern kann, sollte die Beobachtung über diesen Zeitraum fortgesetzt werden. Eine weitere Behandlung mit Remicade darf nicht erfolgen, wenn der Patient schwere Infektionen oder Sepsis entwickelt.

Tumor-Nekrose-Faktor alpha (TNF α) vermittelt Entzündungen und moduliert zelluläre Immunantworten.

Experimentelle Daten zeigen, daß TNF α für die Behebung von intrazellulären Infektionen wichtig ist. Klinische Erfahrungen zeigen, daß Abwehrreaktionen des Wirtsorganismus gegen Infektionen bei einigen mit Infliximab behandelten Patienten beeinträchtigt sind. Es ist zu beachten, daß die Unterdrückung des TNF α auch die Symptome einer Infektion wie z. B. Fieber maskieren kann.

Über opportunistische Infektionen und andere Infektionen, einschließlich Sepsis, wurde bei mit Infliximab behandelten Patienten berichtet; einige dieser Infektionen hatten einen letalen Verlauf.

Bei mit Remicade behandelten Patienten wurde über Fälle aktiver Tuberkulose einschließlich Miliartuberkulose und Tuberkulose mit extrapulmonaler Lokalisation berichtet. Einige dieser Fälle hatten einen letalen Verlauf.

Bevor mit der Remicade-Behandlung begonnen wird, müssen alle Patienten hinsichtlich einer aktiven oder inaktiven („latenten“) Tuberkulose diagnostiziert werden. Die Diagnose sollte eine detaillierte medizinische Anamnese, einschließlich einer Tuberkulosevorerkrankung oder eines möglichen Kontakts zu Tuberkulose-Kranken und einer vorherigen und/oder derzeitigen immunsuppressiven Therapie, umfassen. Geeignete Untersuchungen, d. h. Tuberkulinhauttest und Thoraxröntgenaufnahme, sollten bei allen Patienten durchgeführt werden (lokale Empfehlungen können herangezogen werden). Es wird empfohlen, daß die Durchführung dieser Untersuchungen in der Warnhinweiskarte des Patienten festgehalten wird. Die verschreibenden Ärzte werden an das Risiko falsch negativer Tuberkulinhauttest-Ergebnisse insbesondere bei schwerkranken oder immunsupprimierten Patienten erinnert.

Wird eine aktive Tuberkulose diagnostiziert, so darf die Remicade-Therapie nicht begonnen werden (siehe Abschnitt 4.3).

Falls eine inaktive („latente“) Tuberkulose diagnostiziert wird, so muß eine prophylaktische Anti-Tuberkulose-Therapie entsprechend der lokalen Empfehlungen vor der Verabreichung von Remicade eingeleitet werden. In diesem Fall sollte das Nutzen-

Risiko-Verhältnis einer Remicade-Therapie sorgfältig erwogen werden.

Alle Patienten sollten darüber informiert sein, ärztlichen Rat einzuholen, wenn Anzeichen/Symptome (z. B. anhaltender Husten, Kräfteverfall, Gewichtsverlust, leichtes Fieber) während oder nach der Remicade-Behandlung auftreten, die auf eine Tuberkulose hindeuten.

Autoimmunprozesse

Der durch die Anti-TNF-Behandlung bedingte relative TNF α -Mangel kann zur Auslösung eines Autoimmunprozesses führen. Entwickelt ein Patient nach der Behandlung mit Remicade Symptome, die auf ein Lupus-ähnliches Syndrom hinweisen und fällt der Antikörperbefund gegen doppelsträngige DNS positiv aus, darf eine weitere Behandlung mit Remicade nicht erfolgen (siehe Abschnitt 4.8: „Antinukleäre Antikörper (ANA)/Antikörper gegen doppelsträngige DNS (dsDNS)“).

Neurologische Ereignisse

Infliximab und andere Substanzen, die TNF α hemmen, wurden in seltenen Fällen mit einer Optikusneuritis, Krampfanfällen und dem erstmaligen Auftreten oder einer Verschlechterung der klinischen Symptome und/oder radiologischem Nachweis einer demyelinisierenden Erkrankung, einschließlich Multipler Sklerose in Verbindung gebracht. Bei Patienten mit vorbestehenden oder kürzlich aufgetretenen demyelinisierenden Erkrankungen des Zentralnervensystems muß vor der Einleitung der Behandlung mit Remicade das Nutzen-Risiko-Verhältnis sorgfältig abgewogen werden.

Bösartige und lymphoproliferative Erkrankungen

Es ist nicht bekannt, ob eine Verabreichung von Infliximab das Risiko, diese Erkrankungen zu entwickeln, erhöhen kann (siehe Abschnitt 4.8).

Herzinsuffizienz

Remicade ist mit Vorsicht bei Patienten mit leichter Herzinsuffizienz (NYHA Klasse I/II) anzuwenden. Die Patienten sind genau zu überwachen und Remicade darf nicht weiter bei den Patienten angewendet werden, die neue oder sich verschlechternde Symptome einer Herzinsuffizienz entwickeln (siehe Abschnitte 4.3 und 4.8).

Andere

Die Anwendung von Remicade wurde nicht geprüft bei Kindern im Alter von 0–17 Jahren mit rheumatoider Arthritis oder Morbus Crohn. Solange keine Daten zu Sicherheit und Wirksamkeit bei Kindern vorliegen, ist eine Anwendung bei dieser Altersgruppe zu vermeiden.

Bei geriatrischen Patienten wurde die Pharmakokinetik von Infliximab nicht geprüft. Bei Patienten mit Leber- oder Nierenerkrankung wurden keine Studien durchgeführt (siehe Abschnitt 5.2: Pharmakokinetische Eigenschaften).

Es liegen nur ungenügende präklinische Daten vor, um Schlußfolgerungen hinsichtlich der Wirkung von Infliximab auf die Fertilität und die allgemeine reproduktive Funktion ziehen zu können (siehe Abschnitt 5.3).

Es gibt nur begrenzte Erfahrung in Bezug auf die Sicherheit für chirurgische Verfahren bei mit Remicade behandelten Patienten. Die lange Halbwertszeit von Remicade sollte in Betracht gezogen werden, wenn chirurgische Maßnahmen beabsichtigt sind. Ein Patient, der einen chirurgischen Eingriff benötigt, während er Remicade erhält, sollte im Hinblick auf Infektionen genau beobachtet werden und geeignete Maßnahmen sind zu ergreifen.

Es liegen nur begrenzte Daten zur Verträglichkeit der Remicade-Therapie für Patienten vor, bei denen ein Gelenkersatz durchgeführt wurde.

4.5 Wechselwirkungen mit anderen Arzneimitteln und sonstige Wechselwirkungen

Bei Patienten mit rheumatoider Arthritis liegen Hinweise darauf vor, daß bei einer gleichzeitigen Behandlung mit Methotrexat die Bildung von Antikörpern gegen Infliximab reduziert wird und daß die Plasmakonzentrationen von Infliximab ansteigen. Diese Veränderungen wurden hauptsächlich bei einer subtherapeutischen Dosierung (1 mg/kg) beschrieben. Diese Ergebnisse sind jedoch aufgrund von methodischen Mängeln bei der Serumanalyse auf Infliximab und auf Antikörper gegen Infliximab unsicher. Kortikosteroide scheinen die Pharmakokinetik von Infliximab nicht in klinisch relevanter Weise zu beeinflussen. Es liegen keine Erkenntnisse zu möglichen Wechselwirkungen zwischen Infliximab und anderen Arzneimitteln vor.

4.6 Schwangerschaft und Stillzeit

Es liegen keine Erkenntnisse zur Anwendung von Infliximab in der Schwangerschaft vor. Wegen der TNF α -Hemmung könnte durch die Anwendung von Infliximab während der Schwangerschaft die normale Immunantwort des Neugeborenen beeinflusst werden. Eine Studie zur Entwicklungstoxizität, die an Mäusen mit einem analogen Antikörper durchgeführt wurden, der die funktionelle Aktivität des murinen TNF α selektiv hemmt, lieferte keinen Hinweis auf eine maternale Toxizität, eine Embryotoxizität oder eine Teratogenität (siehe Abschnitt 5.3).

Infliximab sollte während der Schwangerschaft nicht verabreicht werden. Frauen im gebärfähigen Alter müssen eine adäquate Empfängnisverhütung anwenden und diese über mindestens 6 Monate nach der letzten Remicade-Behandlung fortführen.

Es ist nicht bekannt, ob Infliximab in die Muttermilch übergeht oder nach der Aufnahme systemisch resorbiert wird. Da Humanimmunglobuline in die Muttermilch übergehen, dürfen Frauen nach der Remicade-Behandlung mindestens 6 Monate lang nicht stillen.

4.7 Auswirkungen auf die Verkehrstüchtigkeit und das Bedienen von Maschinen

Nicht zutreffend.

4.8 Nebenwirkungen

In klinischen Studien mit Infliximab wurden Nebenwirkungen bei 57 % der mit Infliximab behandelten Patienten und bei 36 % der mit

Placebo behandelten Patienten beobachtet. Die Nebenwirkungen sind in der Tabelle 1 nach Organsystemen und nach der Häufigkeit (häufig >1/100, <1/10; gelegentlich >1/1000, <1/100) geordnet. Die Häufigkeitsangabe basiert auf dem vermehrten Auftreten von Nebenwirkungen im Vergleich zu Placebo aus gepoolten Daten von klinischen Studien, in die 192 mit Placebo behandelte Patienten und 771 mit Infliximab behandelte Patienten (vorwiegend Patienten mit rheumatoider Arthritis und Morbus Crohn) eingeschlossen waren. Infusionsbedingte Reaktionen waren die am häufigsten berichteten Nebenwirkungen. Infusionsbedingte Reaktionen (Dyspnoe, Urtikaria und Kopfschmerzen) waren die häufigsten Ursachen für das Absetzen der Behandlung.

Infusionsbedingte Reaktionen:

In den klinischen Studien kam es bei 19 % der mit Infliximab behandelten Patienten im Vergleich zu 8 % der mit Placebo behandelten Patienten zu einer infusionsbedingten Reaktion während der Infusion oder innerhalb von 2 Stunden nach der Infusion. Ungefähr 3 % der Infliximab-Infusionen waren von nichtspezifischen Symptomen wie Fieber oder Schüttelfrost, 0,7 % von Pruritus oder Urtikaria, 1 % von kardiopulmonalen Reaktionen (primär thorakale Schmerzen, erniedrigter Blutdruck, erhöhter Blutdruck oder Dyspnoe) und 0,1 % von kombinierten Symptomen eines Pruritus/Urtikaria und kardiopulmonalen Reaktionen begleitet. Diese Reaktionen führten bei 1,9 % der Patienten zum Therapieabbruch, wobei sich alle Patienten mit oder ohne medizinische Therapie wieder erholten. Infusionsbedingte Reaktionen traten eher während der ersten (8 %) und weniger bei den weiteren Infusionen (zweite, 7 %; dritte, 6 %; und vierte, 4 % usw.) auf.

Erfahrungen nach Markteinführung zeigen Fälle von anaphylaktisch-ähnlichen Reaktionen einschließlich laryngeale/pharyngeale Ödeme und schwere Bronchospasmen sowie Krampfanfälle, die mit der Gabe von Remicade assoziiert waren.

Verzögerte Überempfindlichkeit:

In einer klinischen Studie mit 40 Patienten, die nach einem Zeitraum von 2 bis 4 Jahren ohne Infliximab-Behandlung erneut mit Infliximab behandelt wurden, kam es bei 10 Patienten 3 bis 12 Tage nach der Infusion zu Nebenwirkungen. Bei 6 dieser Patienten wurden die Wirkungen als schwerwiegend erachtet. Die Symptomatik beinhaltete Myalgie und/oder Arthralgie mit Fieber und/oder Hautausschlag. Einige Patienten entwickelten auch Pruritus, Gesichts-, Hand- oder Lippenödem, Dysphagie, Urtikaria oder Hals- und/oder Kopfschmerzen. In allen anderen klinischen Studien, in denen insgesamt 771 Patienten 4797 Infusionen in Intervallen von überwiegend 14 Wochen oder weniger (Spannbreite von 1 bis 55 Wochen) erhielten, wurden keine vergleichbaren verzögerten Überempfindlichkeitsreaktionen beobachtet. In noch andauernden Studien und Anwendungsbeobachtungen waren diese Ereignisse selten und traten in Intervallen von weniger als 1 Jahr auf.

Tabelle 1 Nebenwirkungen in klinischen Studien

Abwehrkraft	Häufig: Gelegentlich:	Virusinfektion (z. B. Influenza, Herpes-Infektionen), Fieber Abszeß, Cellulitis, Candidose, Sepsis, verzögerte Wundheilung, bakterielle Infektion, Tuberkulose, Pilzinfektion
Immunsystem	Gelegentlich:	Autoantikörper, Lupus-ähnliches Syndrom, Störungen des Komplementsystems
Blutbildendes System	Gelegentlich:	Anämie, Leukopenie, Lymphadenopathie, Lymphozytose, Lymphopenie, Neutropenie, Thrombozytopenie
Psyche	Gelegentlich:	Depression, Verwirrtheit, Agitation, Amnesie, Apathie, Nervosität, Somnolenz
Zentrales und peripheres Nervensystem	Häufig: Gelegentlich:	Kopfschmerzen, Schwindel/Benommenheit Verschlechterung einer demyelinisierenden Erkrankung mit Verdacht auf Multiple Sklerose
Sehvermögen und Gehör	Gelegentlich:	Konjunktivitis, Endophthalmitis, Keratokonjunktivitis
Herz-Kreislaufsystem	Häufig: Gelegentlich:	Hitzewallungen Ekchymose/Hämatom, Hypertonie, Hypotonie, Synkope, Petechien, Thrombophlebitis, Bradykardie, Herzklappen, Gefäßspasmus, Zyanose, periphere Ischämie, Arrhythmie, Verschlechterung der Herzinsuffizienz
Respirationstrakt	Häufig: Gelegentlich:	Infektion des oberen Respirationstrakts, Infektion des unteren Respirationstrakts (z. B. Bronchitis, Pneumonie), Dyspnoe, Sinusitis Epistaxis, Bronchospasmus, Pleuritis, allergische Reaktion des Respirationstrakts, Lungenödem
Gastrointestinaltrakt	Häufig: Gelegentlich:	Übelkeit, Diarrhoe, Abdominalschmerzen, Dyspepsie Obstipation, gastroösophagealer Reflux, Cheilitis, Divertikulitis
Hepatobiliäres System	Häufig: Gelegentlich:	Leberfunktionsstörung Cholezystitis
Haut und Hautanhangsgebilde	Häufig: Gelegentlich:	Hautausschlag, Pruritus, Urtikaria, vermehrte Schweißsekretion, Hauttrockenheit Mykosen der Haut/Onychomykose, Ekzem/Seborrhoe, Hordeolum, Blasenbildung, Furunkulose, periorbitales Ödem, Hyperkeratose, Rosacea, Verruca, Pigmentanomalie/Hautverfärbung, Alopezie
Muskel- und Skelettsystem	Gelegentlich:	Myalgie, Arthralgie
Nieren und Harnwege	Gelegentlich:	Harnwegsinfektion, Pyelonephritis
Geschlechtsorgane	Gelegentlich:	Vaginitis
Gesamter Körper	Häufig: Gelegentlich:	Ermüdung, thorakale Schmerzen, infusionsbedingte Reaktionen Ödem, Hitzewallungen, Schmerzen, Frösteln/Schüttelfrost, anaphylaktische Reaktionen
Behandlungs-/ Applikationsstelle	Gelegentlich:	Reaktionen an der Injektionsstelle

Tabelle 2 Nebenwirkungen in Berichten nach Markteinführung

(häufig >1/100, <1/10; gelegentlich >1/1000, <1/100; selten >1/10 000, <1/1000).

Neurologische Ereignisse	Selten:	Demyelinisierende Erkrankungen (wie Multiple Sklerose und Optikusneuritis), Guillain-Barré-Syndrom, Neuropathien, Taubheitsgefühl, Kribbeln, Krampfanfälle
Blut	Selten:	Panzytopenie
Gesamter Körper	Häufig: Gelegentlich: Selten:	Infusionsbedingte Reaktionen Anaphylaktische Reaktionen Anaphylaktischer Schock
Immunsystem	Selten:	Opportunistische Infektionen wie Tuberkulose, Pneumocystis carinii-Pneumonie (PCP), Histoplasmose, Coccidioidomykose, Aspergilliose, Listeriose und ösophageale Candidiasis
Respirationstrakt	Selten:	Interstitielle Pneumonitis/Fibrose

Remicade 100 mg

Pulver für ein Konzentrat zur Herstellung einer Infusionslösung

CENTOCOR B.V./ESSEX PHARMAImmunogenität:

Patienten, die Antikörper gegen Infliximab entwickelt hatten, neigten eher dazu, infusionsbedingte Reaktionen zu entwickeln. In klinischen Studien, in denen Einzel- und Mehrfachdosen von Infliximab im Bereich von 1 bis 20 mg/kg angewendet wurden, wurden Antikörper gegen Infliximab bei 47 von 199 Patienten (24 %) mit einer immunsuppressiven Therapie und bei 33 von 90 Patienten (37 %) ohne immunsuppressive Therapie entdeckt. Bei Patienten mit rheumatoider Arthritis, welche das empfohlene Dosierungsschema zur Wiederholungsbehandlung mit Methotrexat erhalten hatten, entwickelten 6 von 77 Patienten (8 %) Antikörper gegen Infliximab. Aufgrund methodischer Mängel schloß jedoch ein negatives Ergebnis das Vorhandensein von Antikörpern gegen Infliximab nicht aus. Bei einigen Patienten, die hohe Titer von Antikörpern gegen Infliximab entwickelten, lag ein Hinweis auf eine verminderte Wirksamkeit vor.

Infektionen:

In den klinischen Studien erlitten 32 % der mit Infliximab behandelten Patienten im Vergleich zu 22 % der mit Placebo behandelten Patienten Infektionen. Schwerwiegende Infektionen, wie etwa eine Pneumonie, wurden bei jeweils 5 % der mit Infliximab behandelten Patienten und der mit Placebo behandelten Patienten beobachtet (siehe Abschnitt 4.4).

In Spontanmeldungen nach Markteinführung sind Infektionen die am häufigsten berichteten schweren Nebenwirkungen. Einige der Fälle hatten einen letalen Verlauf. Fast 50 % der berichteten Todesfälle waren mit Infektionen verbunden. Über Tuberkulosefälle, manchmal tödlich, einschließlich Miliartuberkulose und Tuberkulose mit extrapulmonaler Lokalisation wurde berichtet (siehe Abschnitt 4.4).

Bösartige und lymphoproliferative Erkrankungen:

In klinischen Studien mit Infliximab und während der dreijährigen Langzeitbeobachtung (dies entspricht 1.385 Patientenjahren) wurden in vier Fällen ein Lymphom und in 10 Fällen andere Malignome festgestellt. Demgegenüber wurde bei den mit Placebo behandelten Patienten während 189 Patientenjahren ein Malignom festgestellt. Die beobachteten Raten und Inzidenzen entsprachen den für die geprüften Patientenpopulationen zu erwartenden. Von August 1998 bis August 2001 wurde über 139 Fälle vermutlicher bösartiger Erkrankungen berichtet, 47 bei Patienten mit M. Crohn, 71 bei Patienten mit rheumatoider Arthritis und 21 bei Patienten mit anderen Erkrankungen. Es wird geschätzt, daß während dieses Zeitraumes etwa 200.000 Patienten mit Infliximab behandelt wurden. Es ist nicht geklärt, ob eine Exposition gegenüber Infliximab die Inzidenz dieser Erkrankungen erhöhen kann. Bei gleichzeitiger Anwendung von Methotrexat und Infliximab sind langfristige immunsuppressive Wirkungen nicht bekannt.

Herzinsuffizienz:

In einer Phase-II-Studie zur Beurteilung von Remicade bei dekompensierter Herzinsuffizienz (CHF) wurde bei mit Remicade behan-

delten Patienten eine höhere Inzidenz an Mortalität aufgrund einer Verschlechterung der Herzinsuffizienz gefunden, insbesondere bei denen, die mit der höheren Dosis von 10 mg/kg (d. h. dem Doppelten der zugelassenen Dosis) behandelt wurden. In dieser Studie wurden 150 Patienten mit NYHA Klasse III–IV CHF (linksventrikuläre Auswurfraction ≤ 35 %) mit 3 Remicade-Infusionen mit 5 mg/kg, 10 mg/kg oder Placebo über 6 Wochen behandelt. Bis Woche 38 verstarben 9 von 101 mit Remicade behandelten Patienten (2 unter 5 mg/kg und 7 unter 10 mg/kg) im Vergleich zu 1 Todesfall unter den 49 Placebo-Patienten.

Antinukleäre Antikörper (ANA)/Antikörper gegen doppelsträngige DNS (dsDNS):

In den klinischen Studien stieg die Anzahl der mit Infliximab behandelten Patienten mit positivem ANA-Befund von 43 % vor der Behandlung auf 57 % bei der letzten Evaluierung. Die Antikörper gegen dsDNS entwickelten sich bei etwa 17 % der mit Infliximab behandelten Patienten. Klinische Symptome, die auf ein Lupus-ähnliches Syndrom hinwiesen, traten in seltenen Fällen auf. Nach dem Absetzen der Infliximab-Behandlung normalisierte sich der Spiegel der Antikörper gegen dsDNS.

4.9 Überdosierung

Einzeldosen von bis zu 20 mg/kg wurden ohne toxische Wirkungen verabreicht. Es liegt keine klinische Erfahrung zur Überdosierung vor.

5. PHARMAKOLOGISCHE EIGENSCHAFTEN**5.1 Pharmakodynamische Eigenschaften**

Pharmakotherapeutische Gruppe:
Selektiv immunsuppressive Wirkstoffe,
ATC-Code: L04AA12.

Pharmakodynamische Eigenschaften:

Infliximab ist ein chimärer, human-muriner, monoklonaler Antikörper, der mit hoher Affinität sowohl an lösliche als auch an transmembrane Formen von TNF α , aber nicht an Lymphotoxin- α (TNF β) bindet. Infliximab hemmt die funktionelle Aktivität von TNF α bei einer Vielzahl von *in-vitro*-Bioassays. Infliximab verhindert die Erkrankung bei transgenen Mäusen, die Polyarthrit auf Grund einer veranlagungsbedingten Expression von menschlichem TNF α entwickelt hatten. Wurde Infliximab nach dem Ausbruch der Krankheit verabreicht, so ermöglichte es eine Heilung der Gelenke mit Erosionen. *In vivo* bildet Infliximab rasch stabile Komplexe mit menschlichem TNF α , ein Vorgang, der mit dem Verlust der TNF α -Bioaktivität einhergeht.

In den Gelenken von Patienten mit rheumatoider Arthritis wurden erhöhte Konzentrationen von TNF α gefunden. Sie korrelieren mit einer erhöhten Krankheitsaktivität. Bei rheumatoider Arthritis reduziert die Behandlung mit Infliximab sowohl die Infiltration von Entzündungszellen in den entzündeten Bereichen der Gelenke als auch die Expression von Molekülen, die die zelluläre Adhäsion, die Chemotaxis und den Abbau von Gewebe vermitteln. Nach der Behandlung mit Infliximab zeigten die Patienten im Vergleich zu

den Ausgangswerten erniedrigte Spiegel von Serum-Interleukin 6 (IL-6) und C-reaktivem Protein (CRP). Des Weiteren zeigten die Lymphozyten aus dem peripheren Blutkreislauf keine signifikante Erniedrigung in Bezug auf die Anzahl bzw. auf die proliferative Antwort gegenüber einer mitogenen Stimulation *in vitro* im Vergleich zu den Zellen von unbehandelten Patienten.

Die histologische Evaluierung von Colonbiopsien, die vor und vier Wochen nach der Verabreichung von Infliximab gewonnen wurden, ergab eine deutliche Reduktion an nachweisbarem TNF α . Die Behandlung von Morbus Crohn-Patienten mit Infliximab ging darüber hinaus mit einer deutlichen Reduktion des normalerweise erhöhten Entzündungsmarkers im Serum, dem CRP, einher. Die Gesamtzahl der peripheren Leukozyten war bei den mit Infliximab behandelten Patienten nur unwesentlich verändert, wobei sich die Veränderung der Anzahl der Lymphozyten, der Monozyten und der neutrophilen Granulozyten im Normbereich bewegte. Mononukleäre Zellen aus dem peripheren Blutkreislauf (PBMK) von Patienten, die mit Infliximab behandelt wurden, sprachen im Vergleich zu denjenigen von unbehandelten Patienten mit einer uneingeschränkten Proliferation auf Stimuli an. Darüber hinaus wurden im Anschluß an eine Behandlung mit Infliximab keine wesentlichen Veränderungen der Zytokinproduktion durch stimulierte PBMK beobachtet. Eine Analyse von mononukleären Zellen aus der Lamina propria, die durch eine Biopsie der intestinalen Mukosa gewonnen wurden, zeigte, daß die Behandlung mit Infliximab die Anzahl von Zellen reduzierte, die in der Lage waren, TNF α und Interferon γ zu exprimieren. Zusätzliche histologische Studien erbrachten den Nachweis, daß eine Behandlung mit Infliximab die Infiltration von Entzündungszellen in den betroffenen Darmbereichen und die Anzahl von Entzündungsmarkern an diesen Stellen verringerte.

Klinische WirksamkeitRheumatoide Arthritis

Die Verträglichkeit und Wirksamkeit von Infliximab wurden in einer randomisierten, doppelblinden und Placebo-kontrollierten Studie nach 30, 54 und 102 Wochen bei 428 Patienten geprüft, die trotz Behandlung mit Methotrexat eine aktive rheumatoide Arthritis hatten (ATTRACT-Studie). Annähernd 50 % der Patienten waren der funktionellen Klassifikation III zugeordnet. Die Patienten erhielten Placebo, 3 mg/kg oder 10 mg/kg Infliximab in den Wochen 0, 2 und 6 sowie nachfolgend alle 4 oder 8 Wochen. Alle Patienten erhielten in den 6 Monaten vor der Aufnahme in die Studie eine stabile Methotrexat-Dosis (Median: 15 mg/Woche) und sollten während des gesamten Verlaufs der Studie auf stabilen Dosen gehalten werden. Eine Begleitmedikation mit stabilen Dosen von oralen Kortikosteroiden (≤ 10 mg/Tag) und/oder nicht-steroidalen Antiphlogistika war zulässig. Zusätzlich wurde den Patienten Folsäure gegeben.

Die primären Endpunkte waren die Reduktion der Symptomatik gemäß den Kriterien des *American College of Rheumatology*, die Verhinderung von Gelenkschäden und die

Verbesserung der körperlichen Funktionsfähigkeit. Eine Reduktion der Symptomatik war als mindestens 20%ige Verbesserung (ACR20) der Anzahl druckschmerzhafter und geschwollener Gelenke sowie als Vorliegen von 3 der folgenden 5 Kriterien definiert: Gesamtbewertung des Arztes, Gesamtbewertung des Patienten, Messung der Funktion/Behinderung, visuelle analoge Schmerzskala und Blutkörperchensenkungsgeschwindigkeit oder C-reaktives Protein. Die Gelenkschäden (Erosionen und Verschmälerung des Gelenkspalts) in beiden Händen und Füßen wurden als Änderung vom Ausgangswert nach dem von van der Heijde modifizierten Sharp Gesamtscore (0–440) gemessen. Der Health Assessment Questionnaire (HAQ; Skalierung 0–3) wurde zur Messung des Verlaufs der durchschnittlichen Änderung der körperlichen Funktionsfähigkeit der Patienten im Vergleich zum Ausgangs-Score verwendet.

Die Ergebnisse der Woche 54 (ACR20, HAQ und von van der Heijde modifizierter Sharp Gesamtscore) sind in Tabelle 3 dargestellt. In der Woche 54 zeigte ein höherer prozentualer Anteil an Patienten in allen mit Infliximab behandelten Gruppen eine signifikante Reduktion der Symptomatik im Vergleich zur alleinigen Gabe von Methotrexat. Dieses klinische Ansprechen war ab 2 Wochen festzustellen und wurde im Verlauf von 102 Behandlungswochen aufrechterhalten. Ein höhergradiges klinisches Ansprechen (ACR50 und ACR70) im Vergleich zur alleinigen Gabe von Methotrexat wurde in den Wochen 30 und 54 beobachtet.

Eine Reduktion der Progressionsrate der Gelenkschäden (Erosionen und Verschmälerung des Gelenkspalts) wurde in allen mit Infliximab behandelten Gruppen nach 54 Wochen festgestellt (Tabelle 3).

Die klinischen Ergebnisse, die nach 54 Wochen festgestellt wurden, konnten über 102 Wochen aufrechterhalten werden. Aufgrund der Anzahl von Behandlungsabbrüchen während der Studie, kann der Unterschied zwischen der mit Infliximab und der mit Methotrexat allein behandelten Gruppe nicht quantifiziert werden.

Morbus Crohn

Die Verträglichkeit und die Wirksamkeit von Infliximab wurde bei 108 Patienten mit einer mäßiggradigen bis schwergradigen, aktiven Form von Morbus Crohn (Morbus Crohn-Aktivitätsindex (CDAI) $\geq 220 \leq 400$) in einer randomisierten, doppelblinden, Placebo-kontrollierten Dosis-Wirkungsstudie geprüft. Von diesen 108 Patienten wurden 27 mit der empfohlenen Dosierung von 5 mg/kg Infliximab behandelt. Alle Patienten hatten auf konventionelle Therapieformen nicht angemessen angesprochen. Die gleichzeitige Behandlung mit stabilen Dosen konventioneller Therapien war zulässig, und 92 % der Patienten erhielten weiterhin diese Medikationen.

Der primäre Endpunkt war der Anteil von Patienten, die ein klinisches Ansprechen aufwiesen. Dies war als eine Absenkung des CDAI um ≥ 70 Punkte bezogen auf den Ausgangswert bei einer Bewertung nach 4 Wochen und ohne Erhöhung der Begleit-

Tabelle 3 Klinische Ergebnisse hinsichtlich ACR20, Gelenkschäden und körperlicher Funktionsfähigkeit in Woche 54

	Kontrolle ^a	Infliximab ^b				Gesamt Infliximab ^b
		3 mg/kg alle 8 Wo.	3 mg/kg alle 4 Wo.	10 mg/kg alle 8 Wo.	10 mg/kg alle 4 Wo.	
Patienten mit ACR20 Ansprechen/ausgewertete Patienten (%) ^c	15/88 (17%)	36/86 (42%)	41/86 (48%)	51/87 (59%)	48/81 (59%)	176/340 (52%)
Gesamt-Score ^d (von van der Heijde modifizierter Sharp-Score)						
Änderung vom Ausgangswert (Mittelwert \pm SD ^e)	7,0 \pm 10,3	1,3 \pm 6,0	1,6 \pm 8,5	0,2 \pm 3,6	-0,7 \pm 3,8	0,6 \pm 5,9
Median ^e (Interquartiler Bereich)	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)
Patienten ohne Verschlechterung/ ausgewertete Patienten (%) ^c	13/64 (20%)	34/71 (48%)	35/71 (49%)	37/77 (48%)	44/66 (67%)	150/285 (53%)
HAQ-Änderung gegenüber Ausgangswert ^e (ausgewertete Patienten)	87	86	85	87	81	339
Mittelwert \pm SD ^e	0,2 \pm 0,3	0,4 \pm 0,3	0,5 \pm 0,4	0,5 \pm 0,5	0,4 \pm 0,4	0,4 \pm 0,4

a: Kontrolle = Alle Patienten hatten eine aktive RA trotz Behandlung mit stabilen Methotrexat-Dosen über 6 Monate vor Einschluß in die Studie und sollten während des gesamten Verlaufs der Studie auf stabilen Dosen gehalten werden. Eine Begleitmedikation mit stabilen Dosen von oralen Kortikosteroiden (≤ 10 mg/Tag) und/oder nicht-steroidalen Antiphlogistika war zulässig. Zusätzlich wurde den Patienten Folsäure gegeben.

b: Alle Verabreichungen von Infliximab in Kombination mit Methotrexat und Folsäure, sowie teilweise mit Kortikosteroiden und/oder nicht-steroidalen Antiphlogistika

c: $p < 0,001$, für jede Infliximab-Behandlungsgruppe vs. Kontrolle

d: Höhere Werte zeigen größere Gelenkschäden an.

e: HAQ = Health Assessment Questionnaire; höhere Werte zeigen eine geringere Funktionseinschränkung an.

medikation oder Durchführung chirurgischer Maßnahmen zur Behandlung des Morbus Crohn definiert. Patienten, die in Woche 4 ein Ansprechen zeigten, wurden bis Woche 12 weiter beobachtet. Sekundäre Endpunkte waren der Anteil an Patienten mit klinischer Remission in Woche 4 (CDAI < 150) und die Dauer des klinischen Ansprechens.

In Woche 4 war nach einer Einzeldosis der Studienmedikation bei 22/27 (81 %) der mit Infliximab behandelten Patienten, die eine Dosis von 5 mg/kg erhielten, im Vergleich zu 4/25 (16 %) der mit Placebo behandelten Patienten ein klinisches Ansprechen erkennbar ($p < 0,001$). Ebenfalls in Woche 4 wurde bei 13/27 (48 %) der mit Infliximab behandelten Patienten im Vergleich zu 1/25 (4 %) der mit Placebo behandelten Patienten eine klinische Remission (CDAI < 150) erreicht. Der Beginn des Ansprechens wurde innerhalb von 2 Wochen beobachtet, das maximale Ansprechen wurde nach 4 Wochen erreicht. Bei der letzten Untersuchung nach 12 Wochen war bei 13/27 (48 %) der mit Infliximab behandelten Patienten immer noch ein Ansprechen vorhanden.

Die Verträglichkeit und Wirksamkeit wurde auch in einer randomisierten, Placebo-kontrollierten Doppelblindstudie an 94 Patienten mit Fistelbildung bei Morbus Crohn überprüft, deren Fisteln mindestens seit 3 Monaten bestanden. Einunddreißig dieser Patienten wurden mit 5 mg/kg Infliximab behandelt. Ungefähr 93 % der Patienten hatten vorher eine antibiotische oder immunsuppressive Behandlung erhalten.

Die gleichzeitige Verabreichung stabiler Dosen konventioneller Therapien war zulässig und 83 % der Patienten erhielten weiterhin mindestens eines dieser Arzneimittel. Die Patienten erhielten dreimalig, in Woche 0, 2 und 6, eine Dosis Placebo oder Infliximab. Das Follow-up der Patienten dauerte 26 Wochen. Der primäre Endpunkt war der Anteil der Patienten, die ein klinisches Ansprechen aufwiesen, ohne daß die Medikation erhöht oder chirurgische Maßnahmen durchgeführt wurden. Das klinische Ansprechen wurde definiert als ≥ 50 % Reduktion der Anzahl der auf leichten Druck sezernierenden Fisteln bezogen auf die Ausgangszahl der Fisteln bei mindestens zwei aufeinanderfolgenden Untersuchungen (4 Wochen Abstand).

Bei 68 % (21/31) der mit Infliximab behandelten Patienten, die eine Dosierung von 5 mg/kg erhielten, wurde im Vergleich zu 26 % (8/31) der mit Placebo behandelten Patienten ein klinisches Ansprechen erreicht ($p = 0,002$). Die mittlere Zeit bis zum Einsetzen des Ansprechens der mit Infliximab behandelten Gruppe betrug 2 Wochen. Die mittlere Dauer des Ansprechens betrug 12 Wochen. Zusätzlich wurde bei 55 % der mit Infliximab behandelten Patienten im Vergleich zu 13 % der mit Placebo behandelten Patienten ein Verschuß aller Fisteln erreicht ($p = 0,001$).

5.2 Pharmakokinetische Eigenschaften

Einmalige intravenöse Infusionen von 1, 3, 5, 10 oder 20 mg/kg Infliximab führten zu einem linearen, dosisproportionalen Anstieg der

Remicade 100 mg

Pulver für ein Konzentrat zur Herstellung einer Infusionslösung

CENTOCOR B.V./ESSEX PHARMA

maximalen Serumkonzentration (C_{max}) sowie der Fläche unter der Konzentration-Zeit-Kurve (AUC). Das Verteilungsvolumen im Steady State (mittleres V_d von 3,0 bis 4,1 Liter) war von der verabreichten Dosis unabhängig und deutete darauf hin, daß Infliximab hauptsächlich in das vaskuläre Kompartiment verteilt wird. Eine Zeitabhängigkeit der Pharmakokinetik wurde nicht beobachtet. Die Eliminationswege für Infliximab wurden nicht ermittelt. Im Urin wurde kein unverändertes Infliximab nachgewiesen. Es wurden keine wesentlichen altersbedingten oder vom Körpergewicht abhängigen Unterschiede hinsichtlich der Clearance oder des Verteilungsvolumens bei Patienten mit rheumatoider Arthritis beobachtet. Die Pharmakokinetik von Infliximab wurde bei geriatrischen Patienten nicht untersucht. Untersuchungen an Patienten mit Leber- und Nierenerkrankungen wurden nicht durchgeführt.

Bei Einzeldosen von 3, 5 oder 10 mg/kg betragen die mittleren Werte für C_{max} 77, 118 bzw. 277 Mikrogramm/ml. Die mittlere terminale Halbwertszeit war bei diesen Dosen im Bereich von 8 bis 9,5 Tagen. Bei den meisten Patienten konnte Infliximab bei der empfohlenen Einzeldosis von 5 mg/kg für Morbus Crohn und der Erhaltungsdosis von 3 mg/kg alle 8 Wochen für rheumatoide Arthritis über mindestens 8 Wochen im Serum nachgewiesen werden.

Die wiederholte Anwendung von Infliximab (5 mg/kg in den Wochen 0, 2 und 6 bei Morbus Crohn mit Fistelbildung, 3 mg/kg oder 10 mg/kg alle 4 oder 8 Wochen bei rheumatoider Arthritis) führte nach der Applikation der zweiten Dosis zu einer leichten Kumulation von Infliximab im Serum. Im weiteren zeitlichen Verlauf wurde keine klinisch relevante Kumulation beschrieben. Nach der Anwendung dieses Therapieschemas war Infliximab bei den meisten Morbus Crohn-Patienten mit Fisteln über 12 Wochen (Bereich von 4–28 Wochen) im Serum nachweisbar.

5.3 Präklinische Daten zur Sicherheit

Infliximab zeigt keine Kreuzreaktion mit TNF α anderer Spezies als Mensch und Schimpanse. Daher sind die konventionellen Daten zur präklinischen Sicherheit von Infliximab beschränkt. Eine Studie zur Entwicklungstoxizität, die an Mäusen mit einem analogen Antikörper durchgeführt wurde, der die funktionelle Aktivität von murinem TNF α selektiv hemmt, lieferte keinen Hinweis auf eine maternale Toxizität, Embryotoxizität oder Teratogenität. In einer Studie zur Fertilität und zur allgemeinen reproduktiven Funktion war die Anzahl trächtiger Mäuse nach Anwendung des gleichen analogen Antikörpers reduziert. Es ist nicht geklärt, ob dieses Ergebnis auf die Wirkung auf männliche oder weibliche Tiere zurückzuführen ist. In einer Toxizitätsstudie über 6 Monate bei wiederholter Gabe an Mäusen, bei der derselbe analoge Antikörper gegen murinen TNF α verwendet wurde, wurden bei einigen der behandelten männlichen Mäuse kristalline Ablagerungen auf der Linsenkapsel beobachtet. Spezifische ophthalmologische Untersuchungen sind an Patienten bisher nicht durchgeführt worden, um die Bedeutung dieses Befundes für den Menschen zu ermitteln. Es wurden

keine Langzeituntersuchungen durchgeführt, um das kanzerogene Potential von Infliximab zu beurteilen. Studien an TNF α -defizienten Mäusen zeigten keinen Anstieg an Tumoren bei Verwendung von bekannten Tumorinitiatoren und/oder Tumorpromotoren.

6. PHARMAZEUTISCHE ANGABEN**6.1 Hilfsstoffe**

Saccharose, Polysorbat 80, Dinatriumhydrogenphosphat, Natriumdihydrogenphosphat.

6.2 Inkompatibilitäten

Da keine Verträglichkeitsstudien durchgeführt wurden, darf dieses Arzneimittel nicht mit anderen Arzneimitteln gemischt werden.

6.3 Dauer der Haltbarkeit

3 Jahre.

Die gebrauchsfertige Lösung ist bei Raumtemperatur (25 °C) über 24 Stunden chemisch und physikalisch stabil. Da keine Konservierungsstoffe enthalten sind, sollte die Infusionslösung sobald wie möglich und innerhalb von 3 Stunden nach Rekonstitution der gebrauchsfertigen Lösung appliziert werden. Werden das Auflösen und die Verdünnung unter aseptischen Bedingungen durchgeführt, so kann die Remicade-Infusionslösung innerhalb von 24 Stunden verwendet werden, sofern sie bei 2 °C bis 8 °C aufbewahrt wird.

6.4 Besondere Lagerungshinweise

Bei 2 °C–8 °C lagern. Nicht einfrieren.

6.5 Art und Inhalt des Behältnisses

Remicade wird als lyophilisiertes Pulver (Infliximab 100 mg) in Durchstechflaschen zum einmaligen Gebrauch (Typ 1) mit Gummistopfen und Aluminiumbördelverschluß, der durch eine Kunststoffkappe geschützt ist, geliefert. Remicade ist in Packungen mit 1, 2 oder 3 Durchstechflaschen verfügbar. Es werden möglicherweise nicht alle Packungsgrößen in den Verkehr gebracht.

6.6 Hinweise für die Handhabung

1. Berechnen Sie die Dosis und die Anzahl der benötigten Remicade-Durchstechflaschen. Jede Remicade-Durchstechflasche enthält 100 mg Infliximab. Berechnen Sie das benötigte Gesamtvolumen an hergestellter Remicade-Lösung.
2. Lösen Sie den Inhalt jeder Remicade-Durchstechflasche mit 10 ml Wasser für Injektionszwecke auf. Verwenden Sie dazu eine Spritze mit einer 21G (0,8 mm) oder kleineren Nadel. Entfernen Sie die Kappe von der Durchstechflasche und reinigen Sie die Oberseite mit 70%igem Alkohol. Führen Sie die Spritzenadel durch die Mitte des Gummistopfens ein und lassen Sie das Wasser für Injektionszwecke an der Flascheninnenwand entlangrinnen. Sehen Sie von einer Verwendung der Durchstechflasche ab, wenn diese kein Vakuum aufweist. Schwenken Sie die Lösung vorsichtig durch Drehen der Durchstechflasche, um das lyophilisierte Pulver aufzulösen. Vermeiden Sie ein zu langes oder zu heftiges Bewegen. NICHT SCHÜTTELN. Eine Schaumbildung der Lösung bei der Herstellung ist nicht ungewöhnlich. Lassen Sie die Lösung fünf Minuten lang stehen. Prüfen Sie, ob die Lö-

sung farblos bis hellgelb und opalisierend ist. Da es sich bei Infliximab um ein Protein handelt, können sich in der Lösung einige wenige feine, durchscheinende Partikel bilden. Verwenden Sie die Lösung nicht, wenn opake Partikel, eine Verfärbung oder andere Fremdpartikel vorhanden sind.

3. Verdünnen Sie das Gesamtvolumen der aufgelösten Remicade-Dosis auf 250 ml in 0,9%iger Natriumchlorid-Infusionslösung. Hierfür entnehmen Sie dasjenige Volumen der 0,9%igen Natriumchlorid-Lösung aus der 250-ml-Glasflasche oder dem 250-ml-Infusionsbeutel, welches dem Volumen der hergestellten Remicade-Lösung entspricht. Fügen Sie die hergestellte Remicade-Lösung langsam zu der 250-ml-Infusionsflasche oder dem Infusionsbeutel hinzu. Vermischen Sie die Lösung vorsichtig.
4. Die Infusionslösung muß über mindestens zwei Stunden (mit nicht mehr als 2 ml/min) verabreicht werden. Verwenden Sie nur ein Infusionsset mit einem sterilen, pyrogenfreien Inline-Filter mit geringer Proteinbindung (maximale Porengröße 1,2 μ m). Da kein Konservierungsmittel zugesetzt ist, wird empfohlen, mit der Verabreichung der Lösung so bald wie möglich zu beginnen, jedoch innerhalb von 3 Stunden nach Rekonstitution und Verdünnung. Werden das Auflösen und die Verdünnung unter aseptischen Bedingungen durchgeführt, so kann die Remicade-Infusionslösung innerhalb von 24 Stunden verwendet werden, sofern sie bei 2 °C bis 8 °C aufbewahrt wird. Nicht verbrauchte Anteile der Lösung dürfen nicht für eine Wiederverwendung aufbewahrt werden.
5. Es wurden keine physikalisch-biochemischen Kompatibilitätsstudien zur Evaluierung der gleichzeitigen Verabreichung von Remicade mit anderen Mitteln durchgeführt. Remicade darf nicht gleichzeitig über dieselbe intravenöse Zuleitung mit anderen Wirkstoffen verabreicht werden.
6. Arzneimittel zur parenteralen Anwendung sollten vor der Verabreichung auf sichtbare Fremdpartikel und Verfärbung überprüft werden. Lassen sich opake Partikel, Verfärbungen oder Fremdpartikel visuell feststellen, darf die Lösung nicht verwendet werden.
7. Nicht verbrauchte Lösungen müssen verworfen werden.

7. PHARMAZEUTISCHER UNTERNEHMER

Centocor B.V.
Einsteinweg 101
2333 CB Leiden
Niederlande

8. NUMMER(N) IM ARZNEIMITTEL-REGISTER DER EUROPÄISCHEN GEMEINSCHAFT

EU/1/99/116/001
(1 Durchstechflasche **[N1]**)
EU/1/99/116/002
(2 Durchstechflaschen **[N2]**)
EU/1/99/116/003
(3 Durchstechflaschen **[N2]**)

**9. DATUM DER ZULASSUNG/
VERLÄNGERUNG DER ZULASSUNG**

13. August 1999

10. STAND DER INFORMATION

Oktober 2002

Oktober 2002 9000001

Zentrale Anforderung an:

Bundesverband der
Pharmazeutischen Industrie e. V.

FachInfo-Service

Postfach 12 55
88322 Aulendorf