

BIJLAGE I
SAMENVATTING VAN DE PRODUCTKENMERKEN

▼ Dit geneesmiddel is onderworpen aan aanvullende monitoring. Daardoor kan snel nieuwe veiligheidsinformatie worden vastgesteld. Beroepsbeoefenaren in de gezondheidszorg wordt verzocht alle vermoedelijke bijwerkingen te melden. Zie rubriek 4.8 voor het rapporteren van bijwerkingen.

1. NAAM VAN HET GENEESMIDDEL

Remsima 100 mg poeder voor concentraat voor oplossing voor infusie

2. KWALITATIEVE EN KWANTITATIEVE SAMENSTELLING

Één injectieflacon bevat 100 mg infliximab*. Na reconstitutie bevat elke ml 10 mg infliximab.

* Infliximab is een chimerische humaan-muriene IgG1 monoklonale antistof die wordt verkregen uit hybridomacellen van muizen met behulp van recombinant-DNA-technologie.

Voor de volledige lijst van hulpstoffen, zie rubriek 6.1.

3. FARMACEUTISCHE VORM

Poeder voor concentraat voor oplossing voor infusie

Het poeder is wit.

4. KLINISCHE GEGEVENS

4.1 Therapeutische indicaties

Reumatoïde artritis

Remsima, in combinatie met methotrexaat, is geïndiceerd voor de vermindering van klachten en symptomen evenals de verbetering van het fysiek functioneren bij:

- volwassen patiënten met actieve ziekte wanneer de respons op disease-modifying antirheumatic drugs (DMARD's), inclusief methotrexaat, onvoldoende was.
- volwassen patiënten met ernstige, actieve en progressieve ziekte die niet eerder behandeld werden met methotrexaat of andere DMARD's.

In deze patiëntenpopulaties werd een afname van de snelheid van de progressie van de gewrichtsbeschadiging, gemeten met röntgenfoto's, aangetoond (zie rubriek 5.1).

Ziekte van Crohn bij volwassenen

Remsima is geïndiceerd voor:

- de behandeling van matige tot ernstige, actieve ziekte van Crohn bij volwassen patiënten die nog niet reageerden ondanks volledige en adequate behandeling met een corticosteroid en/of een immunosuppressivum; of bij patiënten die dergelijke therapieën niet verdragen of bij wie dergelijke therapieën gecontra-indiceerd zijn.
- de behandeling van actieve ziekte van Crohn met fistelvorming bij volwassen patiënten die nog niet reageerden ondanks volledige en adequate behandeling met een conventionele therapie (zoals antibiotica, drainage en immunosuppressieve therapie).

Ziekte van Crohn bij pediatrische patiënten

Remsima is geïndiceerd voor de behandeling van ernstige, actieve ziekte van Crohn bij kinderen en adolescenten van 6-17 jaar die nog niet reageerden op conventionele therapieën waaronder behandeling met een corticosteroid, een immunomodulator en primaire voedingstherapie; of bij pediatrische patiënten die een dergelijke behandeling niet verdragen of bij wie dergelijke therapieën gecontra-indiceerd zijn. Infliximab is alleen onderzocht in combinatie met conventionele immunosuppressieve therapie.

Colitis ulcerosa

Remsima is geïndiceerd voor de behandeling van matige tot ernstige actieve colitis ulcerosa bij volwassen patiënten die niet voldoende reageerden op een conventionele therapie met inbegrip van corticosteroiden en 6-mercaptopurine (6-MP) of azathioprine (AZA), of die dergelijke therapieën niet verdragen of bij wie een medische contra-indicatie bestaat voor dergelijke therapieën.

Colitis ulcerosa bij pediatriche patiënten

Remsima is geïndiceerd voor de behandeling van ernstig actieve colitis ulcerosa bij kinderen en adolescenten van 6-17 jaar die niet voldoende reageerden op conventionele therapie met inbegrip van corticosteroiden en 6-MP of AZA, of die dergelijke therapieën niet verdragen of bij wie een medische contra-indicatie bestaat voor dergelijke therapieën.

Spondylitis ankylosans

Remsima is geïndiceerd voor de behandeling van ernstige, actieve spondylitis ankylosans bij volwassen patiënten die onvoldoende reageerden op een conventionele therapie.

Arthritis psoriatica

Remsima is geïndiceerd voor de behandeling van actieve en progressieve arthritis psoriatica bij volwassen patiënten wanneer de respons op voorafgaande therapie met DMARD's onvoldoende was. Remsima moet worden toegediend

- in combinatie met methotrexaat
- of alleen bij patiënten die intolerantie vertonen voor methotrexaat of bij wie methotrexaat gecontra-indiceerd is.

Infliximab bleek het fysiek functioneren bij patiënten met arthritis psoriatica te verbeteren, en de snelheid van progressie van perifere gewrichtsbeschadiging te verminderen, gemeten met röntgenfoto's bij patiënten met polyarticulaire symmetrische subtypen van de ziekte (zie rubriek 5.1).

Psoriasis

Remsima is geïndiceerd voor de behandeling van matige tot ernstige plaque psoriasis bij volwassen patiënten die niet reageerden op een andere systemische therapie met inbegrip van ciclosporine, methotrexaat of psoralen-ultraviolet A (PUVA) (zie rubriek 5.1), of bij wie een dergelijke therapie gecontra-indiceerd is, of die een dergelijke therapie niet verdragen.

4.2 Dosering en wijze van toediening

De behandeling met Remsima dient te worden begonnen en gesuperviseerd door bevoegde artsen die ervaren zijn in de diagnostiek en behandeling van reumatoïde artritis, inflammatoire darmaandoeningen, spondylitis ankylosans, arthritis psoriatica of psoriasis. Remsima moet intraveneus worden toegediend. Remsima-infusies moeten worden toegediend door bevoegde beroepsbeoefenaren in de gezondheidszorg, getraind in het herkennen van infusiegerelateerde problemen. Patiënten die met Remsima behandeld worden dienen de bijsluiters en de speciale patiëntenwaarschuwingskaart te ontvangen.

Gedurende de behandeling met Remsima dienen andere gelijktijdige therapieën zoals corticosteroiden en immunosuppressiva geoptimaliseerd te zijn.

Dosering

Volwassenen (≥ 18 jaar)

Reumatoïde artritis

3 mg/kg toegediend als een intraveneuze infusie, gevolgd door extra infusiedoses van 3 mg/kg, 2 en 6 weken na de eerste infusie en daarna om de 8 weken.

Remsima moet worden toegediend in combinatie met methotrexaat.

Beschikbare gegevens wijzen erop dat de klinische respons gewoonlijk binnen 12 weken behandeling wordt bereikt. Als een patiënt onvoldoende of niet meer reageert na deze periode, kan worden overwogen om de dosis stapsgewijs met ongeveer 1,5 mg/kg te verhogen, tot een maximum van 7,5 mg/kg om de 8 weken. Als alternatief kan een toediening van 3 mg/kg zo vaak als om de 4 weken worden overwogen. Als er voldoende respons wordt bereikt, moeten deze patiënten verder behandeld worden met de geselecteerde dosis of dosisfrequentie. Voortgezette therapie moet zorgvuldig heroverwogen worden bij patiënten die binnen de eerste 12 weken van de behandeling of na dosisaanpassing geen teken van therapeutisch voordeel vertonen.

Matige tot ernstige, actieve ziekte van Crohn

5 mg/kg toegediend als een intraveneuze infusie, gevolgd door een extra infusie van 5 mg/kg 2 weken na de eerste infusie. Als de patiënt na 2 doses niet reageert, mag geen extra behandeling met infliximab gegeven worden. Beschikbare gegevens ondersteunen een verdere behandeling met infliximab niet bij patiënten die binnen 6 weken na de aanvangsdosis niet reageren op de behandeling.

Bij de responders zijn de alternatieve strategieën voor een voortgezette behandeling:

- Onderhoud: Extra infusie van 5 mg/kg toegediend 6 weken na de aanvangsdosis, gevolgd door infusies om de 8 weken, of
- Herbehandeling: Infusie van 5 mg/kg als klachten en symptomen van de ziekte zich opnieuw voordoen (zie 'Herbehandeling' hieronder en rubriek 4.4).

Hoewel vergelijkende gegevens ontbreken, wijzen beperkte gegevens bij patiënten die aanvankelijk reageerden op 5 mg/kg, maar bij wie de respons verdween, erop dat sommige patiënten opnieuw een klinische respons vertonen bij dosisesescalatie (zie rubriek 5.1). Voortgezette therapie moet zorgvuldig heroverwogen worden bij patiënten die na dosisaanpassing geen teken van therapeutisch voordeel vertonen.

Actieve ziekte van Crohn met fistelvorming

5 mg/kg toegediend als een intraveneuze infusie, gevolgd door extra infusies van 5 mg/kg 2 en 6 weken na de eerste infusie. Als de patiënt na 3 doses niet reageert, mag geen extra behandeling met infliximab gegeven worden.

Bij de responders zijn de alternatieve strategieën voor een voortgezette behandeling:

- Onderhoud: Extra infusies van 5 mg/kg om de 8 weken, of
- Herbehandeling: Infusie van 5 mg/kg als klachten en symptomen van de ziekte zich opnieuw voordoen, gevolgd door infusies van 5 mg/kg om de 8 weken (zie 'Herbehandeling' hieronder en rubriek 4.4).

Hoewel vergelijkende gegevens ontbreken, wijzen beperkte gegevens bij patiënten die aanvankelijk reageerden op 5 mg/kg, maar bij wie de respons verdween, erop dat sommige patiënten opnieuw een klinische respons vertonen na dosisesescalatie (zie rubriek 5.1). Voortgezette therapie moet zorgvuldig

heroverwogen worden bij patiënten die na dosisaanpassing geen teken van therapeutisch voordeel vertonen.

Bij de ziekte van Crohn is ervaring met herbehandeling ingeval klachten en symptomen van de ziekte zich opnieuw voordoen beperkt, en vergelijkende gegevens over het voordeel/risico van deze alternatieve strategieën voor voortgezette behandeling ontbreken.

Colitis ulcerosa

5 mg/kg toegediend als een intraveneuze infusie, gevolgd door extra infusiedoses van 5 mg/kg 2 en 6 weken na de eerste infusie, daarna om de 8 weken.

Beschikbare gegevens wijzen erop dat de klinische respons gewoonlijk binnen 14 weken behandeling wordt bereikt, d.w.z. na 3 doses. Voortgezette therapie moet zorgvuldig heroverwogen worden bij patiënten die binnen deze tijdsperiode geen teken van therapeutisch voordeel vertonen.

Spondylitis ankylosans

5 mg/kg toegediend als een intraveneuze infusie, gevolgd door extra infusiedoses van 5 mg/kg 2 en 6 weken na de eerste infusie, daarna om de 6 tot 8 weken. Indien de patiënt na 6 weken (d.w.z. na 2 doses) niet reageert, mag er geen extra behandeling met infliximab gegeven worden.

Arthritis psoriatica

5 mg/kg toegediend als een intraveneuze infusie, gevolgd door extra infusiedoses van 5 mg/kg 2 en 6 weken na de eerste infusie, daarna om de 8 weken.

Psoriasis

5 mg/kg toegediend als een intraveneuze infusie, gevolgd door extra infusiedoses van 5 mg/kg 2 en 6 weken na de eerste infusie, daarna om de 8 weken. Indien een patiënt na 14 weken (d.w.z. na 4 doses) geen respons vertoont, mag er geen extra behandeling met infliximab gegeven worden.

Herbehandeling voor de ziekte van Crohn en reumatoïde artritis

Indien klachten en symptomen van ziekte zich opnieuw voordoen, kan infliximab opnieuw toegediend worden binnen 16 weken na de vorige infusie. Tijdens klinische onderzoeken kwamen vertraagde overgevoeligheidsreacties soms voor na infliximab-vrije intervallen van minder dan 1 jaar (zie rubrieken 4.4 en 4.8). De veiligheid en werkzaamheid van een herbehandeling na een infliximab-vrij interval van meer dan 16 weken werden niet vastgesteld. Dit geldt zowel voor patiënten met de ziekte van Crohn als voor patiënten met reumatoïde artritis.

Herbehandeling voor colitis ulcerosa

De veiligheid en werkzaamheid van herbehandeling, anders dan om de 8 weken, werden niet vastgesteld (zie rubrieken 4.4 en 4.8).

Herbehandeling voor spondylitis ankylosans

De veiligheid en werkzaamheid van herbehandeling, anders dan om de 6 tot 8 weken, werden niet vastgesteld (zie rubrieken 4.4 en 4.8).

Herbehandeling voor arthritis psoriatica

De veiligheid en werkzaamheid van herbehandeling, anders dan om de 8 weken, werden niet vastgesteld (zie rubrieken 4.4 en 4.8).

Herbehandeling voor psoriasis

Beperkte ervaring in verband met herbehandeling met één enkelvoudige dosis infliximab bij psoriasis na een interval van 20 weken wijst op een verminderde werkzaamheid en een hogere incidentie van milde tot matige infusiereacties in vergelijking met de initiële inductietherapie (zie rubriek 5.1).

Beperkte ervaring met herbehandeling na opvlamming van de ziekte door een herinductietherapie wijst op een hogere incidentie van infusiereacties, waaronder ernstige, vergeleken met 8-weekse onderhoudsbehandeling (zie rubriek 4.8).

Herbehandeling voor alle indicaties

In het geval dat onderhoudsbehandeling wordt onderbroken en het noodzakelijk is om de behandeling opnieuw te starten, wordt herinductietherapie niet aanbevolen (zie rubriek 4.8). In deze situatie moet Remsima opnieuw geïnitieerd worden als een enkelvoudige dosering gevolgd door de aanbevelingen voor onderhoudsdosering die hierboven zijn beschreven.

Oudern (≥ 65 jaar)

Specifieke onderzoeken van Remsima bij oudere patiënten zijn niet uitgevoerd. Geen grote leeftijdgerelateerde verschillen in klaring of verdelingsvolume werden gezien in klinische onderzoeken. Doseringsaanpassing is niet vereist (zie rubriek 5.2). Voor meer informatie over de veiligheid van Remsima bij oudere patiënten zie rubrieken 4.4 en 4.8.

Nier- en/of leverfunctiestoornis

Remsima is niet onderzocht bij patiënten met een nier- en/of leverfunctiestoornis. Er kunnen geen doseringsaanbevelingen gegeven worden (zie rubriek 5.2).

Pediatrische patiënten

Ziekte van Crohn (6-17 jaar)

5 mg/kg toegediend als intraveneuze infusie, gevolgd door extra infusiedoses van 5 mg/kg 2 en 6 weken na de eerste infusie, daarna om de 8 weken. Beschikbare gegevens ondersteunen geen verdere behandeling met infliximab bij kinderen en adolescenten die niet reageren binnen de eerste 10 weken van de behandeling (zie rubriek 5.1).

Het is mogelijk dat bij sommige patiënten een korter dosisinterval nodig is om klinisch voordeel te behouden, terwijl bij anderen een langer dosisinterval voldoende kan zijn. Patiënten bij wie het dosisinterval was verkort tot minder dan 8 weken, kunnen een groter risico op bijwerkingen hebben. Voortgezette therapie met een verkort dosisinterval moet zorgvuldig overwogen worden bij die patiënten voor wie geen bewijs is voor aanvullend therapeutisch voordeel na een verandering van het dosisinterval.

De veiligheid en werkzaamheid van Remsima zijn niet onderzocht bij kinderen jonger dan 6 jaar met de ziekte van Crohn. De momenteel beschikbare farmacokinetische gegevens worden beschreven in rubriek 5.2, maar er kan geen doseringsadvies worden gedaan voor kinderen jonger dan 6 jaar.

Colitis ulcerosa (6-17 jaar)

5 mg/kg toegediend als intraveneuze infusie, gevolgd door aanvullende infusies met een dosis van 5 mg/kg 2 en 6 weken na de eerste infusie, en daarna om de 8 weken. De beschikbare gegevens ondersteunen geen voortzetting van de behandeling met infliximab bij pediatrische patiënten die niet binnen de eerste 8 weken van de behandeling reageren (zie rubriek 5.1).

De veiligheid en werkzaamheid van Remsima zijn niet onderzocht bij kinderen jonger dan 6 jaar met colitis ulcerosa. De momenteel beschikbare farmacokinetische gegevens worden beschreven in rubriek 5.2, maar er kan geen doseringsadvies worden gedaan voor kinderen jonger dan 6 jaar.

Psoriasis

De veiligheid en werkzaamheid van Remsima bij kinderen en adolescenten jonger dan 18 jaar voor de indicatie psoriasis zijn niet vastgesteld. De momenteel beschikbare gegevens worden beschreven in rubriek 5.2, maar er kan geen doseringsadvies worden gedaan.

Juvenile idiopathische artritis, arthritis psoriatica en spondylitis ankylosans

De veiligheid en werkzaamheid van Remsima bij kinderen en adolescenten jonger dan 18 jaar voor de indicaties juvenile idiopathische artritis, arthritis psoriatica en spondylitis ankylosans zijn niet vastgesteld. De momenteel beschikbare gegevens worden beschreven in rubriek 5.2, maar er kan geen doseringsadvies worden gedaan.

Juvenile reumatoïde artritis

De veiligheid en werkzaamheid van Remsima bij kinderen en adolescenten jonger dan 18 jaar voor de indicatie juvenile reumatoïde artritis zijn niet vastgesteld. De momenteel beschikbare gegevens worden beschreven in de rubrieken 4.8 en 5.2, maar er kan geen doseringsadvies worden gedaan.

Nier- en/of leverfunctiestoornis

Bij patiënten met een verslechterde nier- en/of leverfunctie zijn geen studies naar Remsima uitgevoerd. Doseringsaanbevelingen kunnen niet gedaan worden (zie rubriek 5.2).

Wijze van toediening

Remsima moet intraveneus gedurende een periode van twee uur toegediend worden. Alle patiënten die Remsima toegediend krijgen, moeten gedurende minimaal 1 à 2 uur na de infusie onder toezicht blijven met het oog op acute aan infusie gerelateerde reacties. Noodmedicatie en noodmiddelen, zoals adrenaline, antihistaminica, corticosteroiden en een beademingscanule, moeten bij de hand zijn. Patiënten kunnen vooraf behandeld worden met bijvoorbeeld een antihistaminicum, hydrocortison en/of paracetamol en de infusiesnelheid kan worden vertraagd om het risico op aan infusie gerelateerde reacties te verminderen, vooral wanneer deze reacties al eerder zijn opgetreden (zie rubriek 4.4).

Verkorte infusies voor alle indicaties bij volwassenen

Bij zorgvuldig geselecteerde volwassen patiënten die minimaal 3 initiële infusies van 2 uur met Remsima hebben verdragen (inductiefase) en die onderhoudstherapie krijgen, kan overwogen worden om volgende infusies te geven in een tijdsduur van niet minder dan 1 uur. Als in samenhang met een verkorte infusie een infusiereactie optreedt, kan voor volgende infusies een lagere infusiesnelheid overwogen worden als de behandeling moet worden voortgezet. Verkorte infusies met doses >6 mg/kg zijn niet onderzocht (zie rubriek 4.8).

Voor bereidings- en toedieningsinstructies, zie rubriek 6.6.

4.3 Contra-indicaties

Patiënten met een voorgeschiedenis van overgevoeligheid voor infliximab (zie rubriek 4.8), voor andere muizenproteïnen of voor een van de in rubriek 6.1 vermelde hulpstoffen.

Patiënten met tuberculose of andere ernstige infecties zoals sepsis, abscessen en opportunistische infecties (zie rubriek 4.4).

Patiënten met matig of ernstig hartfalen (NYHA-klasse III/IV) (zie rubrieken 4.4 en 4.8).

4.4 Bijzondere waarschuwingen en voorzorgen bij gebruik

Om de traceerbaarheid van biologische geneesmiddelen te verbeteren, moeten de merknaam en het batchnummer van het toegediende product duidelijk worden opgenomen (of vermeld) in het patiëntendossier.

Infusiereacties en overgevoeligheid

Infliximab werd geassocieerd met acute aan infusie gerelateerde reacties, waaronder anafylactische shock en vertraagde overgevoeligheidsreacties (zie rubriek 4.8).

Acute infusiereacties, waaronder anafylactische reacties, kunnen optreden tijdens (binnen enkele seconden) of binnen enkele uren na de infusie. Indien acute infusiereacties optreden, moet de infusie onmiddellijk stopgezet worden. Noodmedicatie en noodmiddelen, zoals adrenaline, antihistaminica, corticosteroiden en een beademingscanule, moeten bij de hand zijn. Het is mogelijk patiënten vooraf te behandelen met bv. een antihistaminicum, hydrocortison en/of paracetamol om milde en voorbijgaande effecten te voorkomen.

Antistoffen tegen infliximab kunnen zich ontwikkelen en zijn geassocieerd met een verhoogde frequentie van infusiereacties. Een kleine proportie van de infusiereacties bestond uit ernstige allergische reacties. Een verband tussen de ontwikkeling van antistoffen tegen infliximab en een verminderde duur van de respons werd eveneens waargenomen. Gelijktijdige toediening van immunomodulatoren werd geassocieerd met een lagere incidentie van antistoffen tegen infliximab en een verlaging van de frequentie van infusiereacties. Het effect van gelijktijdige behandeling met immunomodulatoren was groter bij episodisch behandelde patiënten dan bij patiënten die een onderhoudsbehandeling kregen. Patiënten die geen immunosuppressiva meer toegediend krijgen vóór of tijdens de behandeling met infliximab lopen een groter risico om die antistoffen te ontwikkelen. Antistoffen tegen infliximab kunnen niet altijd opgespoord worden in serummonsters. Indien ernstige reacties optreden, moet een symptomatische behandeling worden gegeven en mogen er geen infusies met Remsima meer worden toegediend (zie rubriek 4.8).

Tijdens klinische onderzoeken werden vertraagde overgevoelighedsreacties gemeld. Beschikbare gegevens wijzen op een verhoogd risico op vertraagde overgevoeligheid bij een langer Remsima-vrij interval. Patiënten moet worden aangeraden onmiddellijk medisch advies in te winnen indien zij een vertraagde bijwerking ervaren (zie rubriek 4.8). Indien patiënten opnieuw behandeld worden na een langere periode zonder behandeling, moeten ze zorgvuldig worden gevolgd op klachten en symptomen van vertraagde overgevoeligheid.

Infecties

Patiënten dienen vóór, tijdens en na de behandeling met Remsima nauwlettend gecontroleerd te worden op infecties, waaronder tuberculose. Aangezien de eliminatie van infliximab tot zes maanden in beslag kan nemen, dient de controle op infecties gedurende deze periode voortgezet te worden. Wanneer een patiënt een ernstige infectie of sepsis ontwikkelt, mag de behandeling met Remsima niet voortgezet worden.

Men moet voorzichtig zijn wanneer het gebruik van Remsima overwogen wordt bij patiënten met chronische infectie of een voorgeschiedenis van recidiverende infecties, met inbegrip van gelijktijdige immunosuppressieve therapie. Patiënten moeten op gepaste wijze geadviseerd worden over en blootstelling vermijden aan potentiële risicofactoren voor infectie.

Tumornecrosefactor-alfa (TNF_{α}) medieert ontstekingen en reguleert cellulaire immuunreacties. Gegevens uit experimenten tonen aan dat TNF_{α} van wezenlijk belang is voor de klaring van intracellulaire infecties. Uit klinische ervaring blijkt dat de afweer tegen infecties bij de gastheer verzwakt is bij sommige patiënten die met infliximab behandeld werden.

Er dient op gewezen te worden dat onderdrukking van TNF_{α} symptomen van infectie zoals koorts kan maskeren. Vroege herkenning van atypische klinische verschijnselen van ernstige infecties en van typische klinische verschijnselen van zeldzame en ongebruikelijke infecties is cruciaal om vertragingen in diagnose en behandeling te minimaliseren.

Patiënten die TNF-blokkers gebruiken, zijn gevoeliger voor ernstige infecties.

Tuberculose, bacteriële infecties, waaronder sepsis en pneumonie, invasieve schimmelinfecties, virale en andere opportunistische infecties werden waargenomen bij patiënten die met infliximab behandeld werden. Sommige van deze infecties waren fataal; de meest frequent gemelde opportunistische infecties met een mortaliteit van >5% zijn onder meer pneumocystose, candidiasis, listeriosis en aspergillose.

Patiënten die een nieuwe infectie ontwikkelen terwijl ze een behandeling met Remsima ondergaan, dienen nauwgezet te worden gevolgd en een volledige diagnostische evaluatie te ondergaan. Toediening van Remsima dient gestopt te worden als een patiënt een nieuwe ernstige infectie of sepsis ontwikkelt en geschikte antimicrobiële behandeling of antischimmelbehandeling moet gestart worden tot de infectie onder controle is.

Tuberculose

Er zijn gevallen van actieve tuberculose gemeld bij patiënten die infliximab kregen. Er dient te worden opgemerkt dat de tuberculose in het merendeel van deze gevallen extrapulmonaal was en voorkwam als lokale of gedissemineerde ziekte.

Voordat de behandeling met Remsima gestart wordt, dienen alle patiënten te worden gecontroleerd op zowel actieve als inactieve ('latente') tuberculose. Hiervoor dient een gedetailleerde medische anamnese met de persoonlijke voorgeschiedenis van tuberculose of mogelijk vroeger contact met tuberculose en vroegere en/of huidige immunosuppressieve therapie afgenomen te worden. Adequate screeningtests, d.w.z. tuberculinehuidtest en röntgenfoto's van de thorax, moeten bij alle patiënten worden uitgevoerd (lokale aanbevelingen kunnen van toepassing zijn). Het wordt aanbevolen op de patiëntenwaarschuwingskaart te vermelden wanneer deze onderzoeken uitgevoerd zijn. Voorschrijvers worden herinnerd aan het risico op vals-negatieve tuberculinehuidtesten, in het bijzonder bij patiënten die ernstig ziek zijn of bij wie het immuunsysteem verzwakt is.

Als actieve tuberculose wordt vastgesteld, mag geen behandeling met Remsima worden ingesteld (zie rubriek 4.3).

Als latente tuberculose wordt vermoed, moet een arts met deskundigheid op het gebied van de behandeling van tuberculose worden geraadpleegd. In alle situaties die hieronder beschreven worden, moeten de voordelen en risico's van de behandeling met Remsima zorgvuldig worden afgewogen.

Als inactieve ('latente') tuberculose wordt vastgesteld, moet een behandeling met tuberculostatika voor latente tuberculose worden ingesteld voordat met Remsima begonnen wordt en in overeenstemming met de lokale aanbevelingen.

Bij patiënten met verscheidene of significante risicofactoren voor het ontwikkelen van tuberculose en een negatieve test voor latente tuberculose moet antituberculotherapie worden overwogen alvorens therapie met Remsima te starten.

Het toepassen van antituberculotherapie moet ook worden overwogen alvorens te starten met Remsima bij patiënten met een voorgeschiedenis van latente of actieve tuberculose bij wie adequate behandeling niet kan worden bevestigd.

Er zijn gevallen gemeld van actieve tuberculose bij patiënten die behandeld werden met infliximab zowel tijdens als na de behandeling van latente tuberculose.

Alle patiënten dienen geïnformeerd te worden dat ze medisch advies moeten inwinnen als klachten en/of symptomen die mogelijk op tuberculose wijzen (bv. aanhoudende hoest, wegteren/gewichtsverlies, lage koorts) tijdens of na de behandeling met Remsima optreden.

Invasieve schimmelinfecties

Bij met Remsima behandelde patiënten moet een invasieve schimmelinfectie zoals aspergillose, candidiase, pneumocystose, histoplasmose, coccidioïdomycose of blastomycose worden vermoed als zij een ernstige systemische ziekte ontwikkelen. Een arts met deskundigheid bij het diagnosticeren en behandelen van invasieve schimmelinfecties moet bij onderzoek van deze patiënten in een vroeg stadium geraadpleegd worden. Invasieve schimmelinfecties kunnen zich aandienen als gedissemineerde ziekte in plaats van lokale ziekte, en antigeen- en antilichaamtesten kunnen bij sommige patiënten met actieve infectie negatief zijn. Passende empirische antifungale therapie moet

tijdens de diagnostiek worden overwogen, rekening houdend met zowel het risico van een ernstige schimmelinfectie als de risico's van antifungale therapie.

Voor patiënten die gewoond/gereisd hebben in/naar gebieden waar invasieve schimmelinfecties zoals histoplasmose, coccidioïdomycose of blastomycose voorkomen, moeten de voor- en nadelen van behandeling met Remsima vóór instelling van behandeling met Remsima zorgvuldig worden afgewogen.

Ziekte van Crohn met fistelvorming

Bij patiënten met de ziekte van Crohn met fistelvorming met acute, suppuratieve fistels mag geen behandeling met Remsima worden ingesteld vooraleer een bron van mogelijke infectie, specifiek abscessen, is uitgesloten (zie rubriek 4.3).

Hepatitis B- (HBV-) reactivering

Reactivering van hepatitis B kwam voor bij patiënten die een TNF-antagonist, inclusief infliximab, kregen en chronische dragers zijn van dit virus. Sommige gevallen hadden een fatale afloop.

Patiënten moeten vóór aanvang van de behandeling met Remsima op HBV-infectie worden getest. Voor patiënten die positief voor HBV-infectie testen, wordt aanbevolen te overleggen met een arts die deskundig is in de behandeling van hepatitis B. HBV-dragers voor wie behandeling met Remsima vereist is, moeten nauwgezet worden gevolgd op klachten en symptomen van actieve HBV-infectie tijdens de gehele behandeling en gedurende enkele maanden na het stopzetten van de behandeling. Geschikte gegevens om patiënten die HBV-dragers zijn te behandelen met antivirale therapie in combinatie met behandeling met een TNF-antagonist om HBV-reactivering te voorkomen, zijn niet beschikbaar. Bij patiënten die HBV-activering ontwikkelen, moet Remsima worden stopgezet en moet een effectieve antivirale behandeling met geschikte ondersteunende behandeling worden gestart.

Lever- en galaandoeningen

Gevalen van geelzucht en niet-infectieuze hepatitis, sommige met kenmerken van auto-immune hepatitis, werden waargenomen tijdens post-marketing ervaring met infliximab. Geïsoleerde gevallen van leverfalen met levertransplantatie of dood tot gevolg kwamen voor. Patiënten met symptomen of klachten van leverdisfunctie moeten geëvalueerd worden op tekenen van leverschade. Als geelzucht en/of ALAT-verhogingen ≥ 5 maal de bovenste limiet van de normale waarde zich ontwikkelen, moet Remsima worden stopgezet en een grondig onderzoek naar de afwijking worden ingesteld.

Gelijktijdige toediening van een TNF $_{\alpha}$ -remmer en anakinra

Ernstige infecties en neutropenie werden waargenomen tijdens klinische onderzoeken met gelijktijdig gebruik van anakinra en een andere TNF $_{\alpha}$ -blokker, etanercept, dat geen bijkomend klinisch voordeel biedt dan wanneer etanercept alleen gebruikt wordt. Vanwege de aard van de bijwerkingen die gezien werden tijdens een behandeling van etanercept in combinatie met anakinra, kunnen gelijkaardige toxiciteiten eveneens resulteren uit de combinatie van anakinra en andere TNF $_{\alpha}$ -blokkers. Daarom wordt Remsima in combinatie met anakinra niet aanbevolen.

Gelijktijdige toediening van een TNF $_{\alpha}$ -blokker en abatacept

In klinische onderzoeken wordt gelijktijdige toediening van een TNF-antagonisten en abatacept geassocieerd met verhoogd risico op infecties inclusief ernstige infecties vergeleken met TNF-antagonisten alleen, zonder verhoogd klinisch voordeel. De combinatie van Remsima met abatacept wordt niet aanbevolen.

Gelijktijdige toediening met andere biologische geneesmiddelen

Er is onvoldoende informatie over het gelijktijdige gebruik van infliximab met andere biologische geneesmiddelen die worden gebruikt voor de behandeling van dezelfde aandoeningen als waarvoor infliximab wordt gebruikt. Het gelijktijdige gebruik van infliximab met deze biologische geneesmiddelen wordt niet aanbevolen vanwege het mogelijk verhoogde risico op infectie en andere potentiële farmacologische interacties.

Wisselen tussen biologische DMARD's

Voorzichtigheid is geboden en patiënten moeten onder toezicht blijven bij het overstappen van het ene biologische geneesmiddel op het andere, omdat overlappende biologische activiteit het risico op bijwerkingen, waaronder infecties, verder vergroot.

Levende vaccins/therapeutische infectieuze agentia

Van patiënten die anti-TNF-therapie ontvangen, zijn er beperkte gegevens beschikbaar over de respons op een vaccinatie met levende vaccins of over de secundaire transmissie van infecties door levende vaccins. Het gebruik van levende vaccins kan resulteren in klinische infecties, waaronder gedissemineerde infecties. Het gelijktijdig toedienen van levende vaccins met Remsima wordt niet aangeraden.

Bij zuigelingen die *in utero* aan infliximab zijn blootgesteld is fatale afloop gemeld ten gevolge van gedissemineerde Bacillus Calmette Guérin (BCG) infectie, na toediening van BCG-vaccin na de geboorte. Aanbevolen wordt om na de geboorte een periode van ten minste zes maanden te wachten vóór het toedienen van levende vaccins aan zuigelingen die *in utero* aan infliximab zijn blootgesteld (zie rubriek 4.6).

Ander gebruik van therapeutische infectieuze agentia zoals levende verzwakte bacteriën (bijvoorbeeld BCG-blaasinstillatie voor de behandeling van kanker) kan resulteren in klinische infecties waaronder gedissemineerde infecties. Het wordt aangeraden therapeutische infectieuze agentia niet gelijktijdig met Remsima toe te dienen.

Auto-immuunprocessen

De relatieve TNF α -deficiëntie ten gevolge van anti-TNF-therapie kan leiden tot het begin van een auto-immuunproces. Als een patiënt na behandeling met Remsima symptomen ontwikkelt die wijzen op een lupusachtig syndroom en als deze patiënt positief bevonden wordt voor antistoffen tegen dubbelstrengs DNA, mag de behandeling met Remsima niet langer gegeven worden (zie rubriek 4.8).

Neurologische effecten

Gebruik van TNF-blokkers waaronder infliximab is geassocieerd met gevallen van het nieuw optreden of verergeren van klinische symptomen en/of radiografisch aangetoonde demyeliniserende aandoeningen van het centrale zenuwstelsel, met inbegrip van multiple sclerose, en demyeliniserende aandoeningen van het perifere zenuwstelsel, met inbegrip van het syndroom van Guillain-Barré. De voordelen en risico's van anti-TNF-behandeling dienen zorgvuldig te worden overwogen voorafgaand aan het starten van de behandeling met Remsima bij patiënten met reeds bestaande of recente demyeliniserende aandoeningen. Stoppen met de behandeling met Remsima dient te worden overwogen als deze aandoeningen zich ontwikkelen.

Maligniteiten en lymfoproliferatieve aandoeningen

In de gecontroleerde delen van klinische onderzoeken met TNF-blokkers, werden meer gevallen van maligniteiten waaronder lymfoom waargenomen bij patiënten die een TNF-blokker kregen in vergelijking met controlepatiënten. Tijdens klinische onderzoeken met infliximab voor alle

goedgekeurde indicaties was de incidentie van lymfoom bij met infliximab behandelde patiënten hoger dan verwacht bij de algemene populatie, maar lymfoom kwam zelden voor. In de postmarketingssituatie zijn gevallen van leukemie gemeld bij patiënten die behandeld werden met een TNF-antagonist. Er is een verhoogd achtergrondrisico op lymfoom en leukemie bij patiënten met reumatoïde artritis met een reeds lang bestaande, uiterst actieve, inflammatoire aandoening, wat risicoschatting gecompliceerder maakt.

Tijdens een verkennend klinisch onderzoek waarbij het gebruik van infliximab bij patiënten met matige tot ernstige chronische obstructieve longziekte (COPD) werd bestudeerd, werden meer maligniteiten gemeld bij met infliximab behandelde patiënten dan bij controlepatiënten. Alle patiënten hadden een voorgeschiedenis van zwaar roken. Men moet voorzichtig zijn wanneer een behandeling overwogen wordt bij patiënten met een verhoogd risico op maligniteit als gevolg van zwaar roken.

Met de huidige kennis kan een risico op de ontwikkeling van lymfomen of andere maligniteiten bij patiënten die met een TNF-blokker behandeld werden, niet worden uitgesloten (zie rubriek 4.8). Men moet voorzichtig zijn wanneer een behandeling met TNF-blokkers overwogen wordt bij patiënten met een voorgeschiedenis van maligniteit of wanneer overwogen wordt de behandeling voort te zetten bij patiënten die een maligniteit ontwikkelen.

Men moet ook voorzichtig zijn bij patiënten met psoriasis en een medische voorgeschiedenis van extensieve immunosuppressieve therapie of langdurige PUVA-behandeling.

Maligniteiten, sommige met fatale afloop, zijn gemeld bij kinderen, adolescenten en jongvolwassenen (tot 22 jaar) die werden behandeld met TNF-blokkers, inclusief infliximab, (start van de behandeling ≤ 18 jaar) in de postmarketingssituatie. Ongeveer in de helft van de gevallen ging het om een lymfoom. In de andere gevallen ging het om verschillende maligniteiten, waaronder zeldzame maligniteiten die gewoonlijk in verband worden gebracht met immunosuppressie. Een risico op ontwikkeling van maligniteiten bij patiënten die behandeld worden met TNF-blokkers kan niet worden uitgesloten.

Na het in de handel brengen zijn gevallen van heptosplenisch T-cellymfoom (HSTCL) gemeld bij patiënten die behandeld werden met TNF-blokkers, inclusief infliximab. Deze zeldzame vorm van T-cellymfoom kent een zeer agressief ziekteverloop en is meestal fataal. Bijna alle patiënten hadden een behandeling gehad met AZA of 6-MP samen met of vlak voor een TNF-blokker. De grote meerderheid van de infliximab gevallen kwam voor bij patiënten met de ziekte van Crohn of colitis ulcerosa en de meeste werden gemeld bij adolescenten en jongvolwassen mannen. Het potentiële risico van de combinatie van AZA of 6-MP met infliximab dient zorgvuldig te worden overgewogen. Een risico op het ontwikkelen van heptosplenisch T-cellymfoom bij patiënten die behandeld worden met Remsima kan niet worden uitgesloten (zie rubriek 4.8).

Bij patiënten behandeld met TNF-blokkerende therapie, waaronder infliximab, zijn melanomen en merkelcelcarcinomen gemeld (zie rubriek 4.8). Periodiek onderzoek van de huid wordt aanbevolen, in het bijzonder bij patiënten met risicofactoren voor huidkanker.

Een retrospectief cohort-onderzoek op basis van bevolkingsgroepen, waarbij gebruik gemaakt werd van gegevens uit Zweedse registers voor nationale volksgezondheid, toonde een verhoogde incidentie aan van baarmoederhalskanker bij vrouwen met reumatoïde artritis die behandeld werden met infliximab in vergelijking met patiënten die naïef waren voor biologicals of met de bevolking in het algemeen, inclusief vrouwen ouder dan 60 jaar. Bij vrouwen die behandeld worden met Remsima, inclusief vrouwen ouder dan 60 jaar, dient periodiek onderzoek te worden voortgezet.

Alle patiënten met colitis ulcerosa die een verhoogd risico op dysplasie of coloncarcinoom hebben (bijvoorbeeld patiënten met een reeds lang bestaande colitis ulcerosa of primaire scleroserende cholangitis), of die een voorgeschiedenis van dysplasie of coloncarcinoom hebben, moeten met regelmatige intervallen vóór de behandeling en tijdens hun ziekteverloop gescreend worden op dysplasie. Deze evaluatie moet onder meer bestaan uit colonoscopie en biopsieën in overeenstemming

met de lokale aanbevelingen. Met de huidige gegevens is het niet bekend of de behandeling met infliximab het risico op het ontwikkelen van dysplasie of colonkanker beïnvloedt (zie rubriek 4.8).

Aangezien de mogelijkheid van verhoogd risico op kankerontwikkeling bij patiënten met nieuw gediagnosticeerde dysplasie die met infliximab worden behandeld, niet werd vastgesteld, moeten de risico's en voordelen voor elke patiënt afzonderlijk zorgvuldig worden herbekeken en moet overwogen worden de therapie stop te zetten.

Hartfalen

Men moet voorzichtig zijn wanneer Remsima toegediend wordt aan patiënten met mild hartfalen (NYHA-klasse I/II). Patiënten dienen nauwlettend gevolgd te worden en Remsima mag niet langer gegeven worden aan patiënten die nieuwe symptomen van hartfalen ontwikkelen of bij wie de symptomen verergeren (zie de rubrieken 4.3 en 4.8).

Hematologische reacties

Er zijn meldingen geweest van pancytopenie, leukopenie, neutropenie en trombocytopenie bij patiënten die TNF-blokkers, inclusief infliximab, gebruiken. Alle patiënten dienen geadviseerd te worden om onmiddellijk medische hulp te zoeken als er klachten of symptomen optreden die kunnen duiden op bloeddyscrasieën (bijvoorbeeld aanhoudende koorts, blauwe plekken, bloeding, bleek zien). Bij patiënten met bevestigde significante hematologische afwijkingen moet stoppen met de behandeling met Remsima overwogen worden.

Andere

Er is beperkte ervaring in verband met de veiligheid van de behandeling met infliximab bij patiënten die chirurgische ingrepen, inclusief artroplastiek, ondergaan hebben. De lange halfwaardetijd van infliximab dient in overweging genomen te worden wanneer een chirurgische ingreep wordt gepland. Een patiënt die geopereerd moet worden terwijl hij/zij met Remsima behandeld wordt, dient nauwgezet gecontroleerd te worden op infecties en adequate maatregelen moeten getroffen worden.

Gebrek aan respons op de behandeling voor de ziekte van Crohn kan wijzen op de aanwezigheid van een vaste fibrotische strictuur die een chirurgische behandeling kan vereisen. Er is geen bewijs dat erop wijst dat infliximab fibrotische stricturen verergert of veroorzaakt.

Speciale populaties

Oudern (> 65 jaar)

De incidentie van ernstige infecties bij patiënten die met infliximab werden behandeld was hoger bij patiënten van 65 jaar of ouder dan bij patiënten jonger dan 65 jaar. Enkele van de ernstige infecties hadden een fatale afloop. Bij het behandelen van ouderen dient speciale aandacht te worden besteed aan het risico op infectie (zie rubriek 4.8).

Pediatrische patiënten

Infecties

In klinische onderzoeken zijn infecties bij een grotere proportie van de pediatrische patiënten gemeld dan bij volwassen patiënten (zie rubriek 4.8).

Vaccinaties

Het wordt aanbevolen om bij pediatrische patiënten, indien mogelijk, alle vaccinaties bij te werken volgens de huidige richtlijnen voor vaccinatie alvorens de behandeling met Remsima te starten.

Maligniteiten en lymfoproliferatieve aandoeningen

Maligniteiten, sommige met fatale afloop, zijn gemeld bij kinderen, adolescenten en jongvolwassenen (tot 22 jaar) behandeld met TNF-blokkers, inclusief infliximab (start van de behandeling \leq 18 jaar), in de postmarketingsituatie. Ongeveer in de helft van de gevallen ging het om een lymfoom. In de andere gevallen ging het om verschillende maligniteiten, waaronder zeldzame maligniteiten die gewoonlijk in verband worden gebracht met immunosuppressie. Een risico op de ontwikkeling van maligniteiten bij kinderen en adolescenten die met TNF-blokkers worden behandeld, kan niet worden uitgesloten.

Na het in de handel brengen zijn gevallen van heptosplenisch T-cellymfoom (HSTCL) gemeld bij patiënten die behandeld werden met TNF-blokkers, inclusief infliximab. Deze zeldzame vorm van T-cellymfoom kent een zeer agressief ziekteverloop en is meestal fataal. Bijna alle patiënten hadden een behandeling gehad met AZA of 6-MP samen met of vlak voor een TNF-blokker. De grote meerderheid van de infliximab gevallen kwam voor bij patiënten met de ziekte van Crohn of colitis ulcerosa en de meeste werden gemeld bij adolescenten en jongvolwassen mannen. Het potentiële risico van de combinatie van AZA of 6-MP met infliximab dient zorgvuldig te worden overwogen. Een risico op het ontwikkelen van heptosplenisch T-cellymfoom bij patiënten die behandeld worden met Remsima kan niet worden uitgesloten (zie de rubriek 4.8).

4.5 Interacties met andere geneesmiddelen en andere vormen van interactie

Er is geen onderzoek naar interacties uitgevoerd.

Bij patiënten met reumatoïde artritis, arthritis psoriatica en de ziekte van Crohn zijn er aanwijzingen dat de gelijktijdige toediening van methotrexaat en andere immunomodulatoren de vorming van antistoffen tegen infliximab vermindert en de plasmaconcentraties van infliximab verhoogt. De resultaten zijn echter niet volledig betrouwbaar vanwege methodologische beperkingen bij de analyses van de serumconcentraties van infliximab en van antistoffen tegen infliximab.

Corticosteroïden lijken de farmacokinetiek van infliximab niet in klinisch relevante mate te beïnvloeden.

De combinatie van Remsima met andere biologische geneesmiddelen die worden gebruikt voor dezelfde aandoeningen als waarvoor Remsima wordt gebruikt, waaronder anakinra en abatacept, wordt niet aanbevolen (zie rubriek 4.4).

Aanbevolen wordt levende vaccins niet gelijktijdig met Remsima toe te dienen. Tevens wordt aangeraden levende vaccins niet te geven aan zuigelingen die *in utero* zijn blootgesteld aan infliximab, gedurende ten minste 6 maanden na de geboorte (zie rubriek 4.4).

Therapeutische infectieuze agentia mogen niet gelijktijdig met Remsima worden toegediend (zie rubriek 4.4).

4.6 Vruchtbaarheid, zwangerschap en borstvoeding

Vrouwen die zwanger kunnen worden

Vrouwen die zwanger kunnen worden, moeten het gebruik van effectieve anticonceptie overwegen om zwangerschap te voorkomen en moeten dit voortzetten tot ten minste 6 maanden na de laatste behandeling met Remsima.

Zwangerschap

Het matige aantal van prospectief verzamelde, aan infliximab blootgestelde zwangerschappen resulterend in een levendgeborene met bekende uitkomsten, waaronder ongeveer 1100 blootgesteld tijdens het eerste trimester, wijst niet op onverwachte effecten op een toename in het aantal misvormingen bij de pasgeborene.

Gebaseerd op een observationeel onderzoek in Noord-Europa werd een verhoogd risico waargenomen (OR, 95 %-BI; p-waarde) op keizersnede (1,50, 1,14-1,96; p = 0,0032), premature geboorte (1,48, 1,05-2,09; p = 0,024), klein voor duur van de zwangerschap (2,79, 1,54-5,04; p = 0,0007) en laag geboortegewicht (2,03, 1,41-2,94; p = 0,0002) bij vrouwen die tijdens de zwangerschap aan infliximab waren blootgesteld (met of zonder immunomodulatoren/corticosteroiden, 270 zwangerschappen) vergeleken met vrouwen die waren blootgesteld aan alleen immunomodulatoren en/of corticosteroiden (6460 zwangerschappen). De potentiële bijdrage van blootstelling aan infliximab en/of de ernst van de onderliggende ziekte bij deze uitkomsten blijft onduidelijk.

Aangezien infliximab TNF_{α} remt, kan de toediening van infliximab gedurende de zwangerschap de normale immuunreacties van de pasgeborene aantasten. In een toxiciteitsonderzoek naar de ontwikkeling dat uitgevoerd werd op muizen, waarbij een analoge antistof werd gebruikt die de functionele activiteit van muis- TNF_{α} selectief remt, was er geen aanwijzing van maternale toxiciteit, embryotoxiciteit of teratogeniteit (zie rubriek 5.3).

De beschikbare klinische ervaring is beperkt. Infliximab moet tijdens de zwangerschap alleen gebruikt worden wanneer er een duidelijke noodzaak is.

Infliximab passeert de placenta en is bij zuigelingen, tot 6 maanden na de geboorte in het serum gedetecteerd. Na *in utero* blootstelling aan infliximab kunnen zuigelingen een verhoogd risico hebben op een infectie, waaronder een ernstige gedissemineerde infectie die fataal kan worden. Toediening van levende vaccins (bijv. BCG-vaccin) aan baby's die *in utero* aan infliximab zijn blootgesteld, wordt niet aanbevolen gedurende ten minste 6 maanden na de geboorte (zie rubrieken 4.4 en 4.5). Daarnaast zijn ook gevallen van agranulocytose gemeld (zie rubriek 4.8).

Borstvoeding

Het is niet bekend of infliximab in de moedermelk wordt uitgescheiden dan wel systemisch wordt opgenomen na voedselinname. Aangezien humane immunoglobulines in de moedermelk worden uitgescheiden, moeten vrouwen de borstvoeding onderbreken tot ten minste 6 maanden na de behandeling met Remsima.

Vruchtbaarheid

Er zijn onvoldoende preklinische data om conclusies over de effecten van infliximab op vruchtbaarheid en de algemene voortplantingsfunctie te trekken (zie rubriek 5.3).

4.7 Beïnvloeding van de rijvaardigheid en het vermogen om machines te bedienen

Remsima kan geringe invloed hebben op de rijvaardigheid en op het vermogen om machines te bedienen. Duizeligheid kan optreden na toediening van Remsima (zie rubriek 4.8).

4.8 Bijwerkingen

Samenvatting van het veiligheidsprofiel

Bovensteluchtweginfectie was de meest voorkomende, in klinisch onderzoek gemelde bijwerking die optrad bij 25,3% van de met infliximab behandelde patiënten tegen 16,5% van de controlepatiënten. De ernstigste bijwerkingen bij gebruik van TNF -blokkers die gemeld zijn voor infliximab zijn HBV-activatie, CHF, ernstige infecties (waaronder sepsis, opportunistische infecties en tbc), serumziekte (vertraagde overgevoeligheidsreacties), hematologische reacties, systemische lupus erythematosus/lupusachtig syndroom, demyeliniserende aandoeningen, lever- en galaandoeningen, lymfoom, HSTCL, leukemie, Merkelcelcarcinoom, melanoom, pediatrische maligniteit,

sarcoïdosis/sarcoïdachtige reactie, intestinaal of periaanaal abces (bij de ziekte van Crohn) en ernstige infusiereacties (zie rubriek 4.4).

Overzicht van bijwerkingen

Tabel 1 geeft zowel de bijwerkingen weer die gebaseerd zijn op de ervaring die werd opgedaan tijdens klinische onderzoeken als bijwerkingen, sommige met een fatale afloop, die gemeld zijn na het in de handel brengen van infliximab. Binnen de systeem/orgaanklassen zijn de bijwerkingen ondergebracht per frequentie, waarbij de volgende categorieën worden gebruikt: zeer vaak ($\geq 1/10$); vaak ($\geq 1/100$, $< 1/10$); soms ($\geq 1/1.000$, $< 1/100$); zelden ($\geq 1/10.000$, $< 1/1.000$); zeer zelden ($< 1/10.000$); niet bekend (kan met de beschikbare gegevens niet worden bepaald). Binnen iedere frequentiegroep worden bijwerkingen gerangschikt naar afnemende ernst.

Tabel 1
Bijwerkingen tijdens klinische onderzoeken en na het in de handel brengen

<i>Infecties en parasitaire aandoeningen</i>	
Zeer vaak:	Virale infecties (bv. griep, herpesvirusinfectie).
Vaak:	Bacteriële infecties (bijv. sepsis, cellulitis, abscessen).
Soms:	Tuberculose, schimmelinfecties (bijv. candidiasis).
Zelden:	Meningitis, opportunistische infecties (zoals invasieve schimmelinfecties [pneumocystose, histoplasmose, aspergillose, coccidioïdomycose, cryptokokkose, blastomycose], bacteriële infecties [atypische mycobacteriële infectie, listeriose, salmonellose] en virale infecties [cytomegalovirus]), parasitaire infecties, reactivering van hepatitis B.
Niet bekend:	Vaccin doorbraakinfectie (na <i>in utero</i> blootstelling aan infliximab)*.
<i>Neoplasmata, benigne, maligne en niet-gespecificeerd (inclusief cysten en poliepen)</i>	
Zelden:	Lymfoom, non-Hodgkinlymfoom, de ziekte van Hodgkin, leukemie, melanoom, baarmoederhalskanker.
Niet bekend:	Hepatosplenisch T-cellymfoom (vooral bij adolescenten en jongvolwassenen met de ziekte van Crohn en colitis ulcerosa), merkelcelcarcinoom.
<i>Bloed- en lymfestelselaandoeningen</i>	
Vaak:	Neutropenie, leukopenie, anemie, lymfadenopathie.
Soms:	Trombocytopenie, lymfopenie, lymfocytose.
Zelden:	Agranulocytose (inclusief zuigelingen die <i>in utero</i> zijn blootgesteld aan infliximab), trombotische trombocytopenische purpura, pancytopenie, hemolytische anemie, idiopathische trombocytopenische purpura.
<i>Immuunsysteemaandoeningen</i>	
Vaak:	Symptoom bij respiratoire allergie.
Soms:	Anafylactische reactie, lupusachtig syndroom, serumziekte of op serumziekte lijkende reactie.
Zelden:	Anafylactische shock, vasculitis, sarcoïd-achtige reactie.
<i>Psychische stoornissen</i>	
Vaak:	Depressie, slapeloosheid.
Soms:	Amnesie, agitatie, verwardheid, slaperigheid, nervositeit.
Zelden:	Apathie.

<i>Zenuwstelselaandoeningen</i>	
Zeer vaak:	Hoofdpijn.
Vaak:	Vertigo, duizeligheid, hypesthesie, paresthesie.
Soms:	Convulsies, neuropathie.
Zelden:	Myelitis transversa, demyeliniserende aandoeningen van het centrale zenuwstelsel (multipale sclerose-achtige ziekte en neuritis optica), demyeliniserende aandoeningen van het perifere zenuwstelsel (zoals het syndroom van Guillain-Barré, chronische inflammatoire demyeliniserende polyneuropathie en multifocale motorische neuropathie).
<i>Oogaandoeningen</i>	
Vaak:	Conjunctivitis.
Soms:	Keratitis, periorbitaal oedeem, hordeolum.
Zelden:	Endoftalmitis.
Niet bekend:	Tijdelijk visusverlies, tijdens of binnen 2 uur na de infusie.
<i>Hartaandoeningen</i>	
Vaak:	Tachycardie, palpitaties.
Soms:	Hartfalen (nieuw of verergering), aritmie, syncope, bradycardie.
Zelden:	Cyanose, pericardeffusie.
Niet bekend:	Myocardischemie/myocardinfarct
<i>Bloedvataandoeningen</i>	
Vaak:	Hypotensie, hypertensie, ecchymose, opvliegers, flushing.
Soms:	Perifere ischemie, tromboflebitis, hematoom.
Zelden:	Circulatiefalen, petechiën, vasospasme.
<i>Ademhalingsstelsel-, borstkas- en mediastinumaandoeningen</i>	
Zeer vaak:	Bovensteluchtweginfectie, sinusitis.
Vaak:	Lageluchtweginfectie (bv. bronchitis, pneumonie), dyspneu, epistaxis.
Soms:	Pulmonaal oedeem, bronchospasme, pleuritis, pleurale effusie.
Zelden:	Interstitiële longziekte (inclusief snel progressieve ziekte, longfibrose en pneumonitis).
<i>Maagdarmstelselaandoeningen</i>	
Zeer vaak:	Abdominale pijn, misselijkheid.
Vaak:	Gastro-intestinale hemorrhagie, diarree, dyspepsie, gastro-oesofageale reflux, obstipatie.
Soms:	Intestinale perforatie, intestinale stenose, diverticulitis, pancreatitis, cheilitis.
<i>Lever- en galaandoeningen</i>	
Vaak:	Abnormale hepatische functie, verhoogde transaminasen.
Soms:	Hepatitis, hepatocellulaire beschadiging, cholecystitis.
Zelden:	Auto-immune hepatitis, geelzucht.
Niet bekend:	Leverfalen.

<i>Huid- en onderhuidaandoeningen</i>	
Vaak:	De eerste symptomen of verergering van psoriasis inclusief psoriasis pustulosa (hoofdzakelijk handpalmen en voetzolen), urticaria, uitslag, pruritus, hyperhidrose, droge huid, fungale dermatitis, eczeem, alopecia.
Soms:	Bulleuze eruptie, onychomycose, seborroe, rosacea, huidpapilloom, hyperkeratose, abnormale huidpigmentatie.
Zelden:	Toxische epidermale necrolyse, syndroom van Stevens-Johnson, erythema multiforme, furunculose.
Niet bekend:	Verergering van symptomen van dermatomyositis.
<i>Skeletspierstelsel- en bindweefselaandoeningen</i>	
Vaak:	Artralgie, myalgie, rugpijn.
<i>Nier- en urinewegaandoeningen</i>	
Vaak:	Urineweginfectie.
Soms:	Pyelonefritis.
<i>Voortplantingsstelsel- en borstaandoeningen</i>	
Soms:	Vaginitis.
<i>Algemene aandoeningen en toedieningsplaatsstoornissen</i>	
Zeer vaak:	Aan infusie gerelateerde reactie, pijn.
Vaak:	Pijn op de borst, vermoeidheid, koorts, reactie op de injectieplaats, koude rillingen, oedeem.
Soms:	Verstoord genezingsproces.
Zelden:	Granulomateuze laesie.
<i>Onderzoeken</i>	
Soms:	Positieve autoantistofftest.
Zelden:	Abnormale complementfactor.

* Inclusief rundertuberculose (gedissemineerde BCG-infectie), zie rubriek 4.4

Aan infusie gerelateerde reacties

Tijdens klinische onderzoeken werd een aan infusie gerelateerde reactie gedefinieerd als een bijwerking die optreedt tijdens een infusie of binnen 1 uur na een infusie. Tijdens klinische fase III-onderzoeken ervoer 18% van de met infliximab behandelde patiënten tegenover 5% van de met placebo behandelde patiënten, een aan infusie gerelateerde reactie. In zijn algemeenheid had van de patiënten die monotherapie met infliximab kregen een grotere proportie een infusiegerelateerde reactie dan van de patiënten die infliximab gelijktijdig met immunomodulatoren kregen. Bij ongeveer 3% van de patiënten werd de behandeling vanwege infusiegerelateerde reacties stopgezet en alle patiënten herstelden met of zonder medische behandeling. Van de met infliximab behandelde patiënten die tijdens de inductieperiode tot en met week 6 een infusiereactie kregen, had 27% een infusiereactie tijdens de onderhoudsperiode van week 7 tot en met week 54. Van de patiënten die tijdens de inductieperiode geen infusiereactie kregen, had 9% een infusiereactie tijdens de onderhoudsperiode.

In een klinisch onderzoek bij patiënten met reumatoïde artritis (ASPIRE) moesten de eerste 3 infusies gedurende 2 uur worden toegediend. Bij patiënten die geen ernstige infusiereacties kregen, kon de duur van volgende infusies worden bekort naar niet minder dan 40 minuten. In dit onderzoek kreeg zesenzeftig procent van de patiënten (686/1040) ten minste één verkorte infusie van 90 minuten of minder en 44% van de patiënten (454/1040) ten minste één verkorte infusie van 60 minuten of minder. Van de met infliximab behandelde patiënten die ten minste één verkorte infusie kregen, kwamen aan infusie gerelateerde reacties voor bij 15% van de patiënten en ernstige infusiereacties bij 0,4% van de patiënten.

In een klinisch onderzoek bij patiënten met de ziekte van Crohn (SONIC) kwamen aan infusie gerelateerde reacties voor bij 16,6% (27/163) van de patiënten die monotherapie met infliximab kregen, bij 5% (9/179) van de patiënten die infliximab in combinatie met AZA kregen, en bij 5,6% (9/161) van de patiënten die monotherapie met AZA kregen. Er kwam één ernstige infusiereactie (<1%) voor bij een patiënt op monotherapie met infliximab.

Bij ervaring sinds het product in de handel is gebracht, werden gevallen van anafylactisch-achtige reacties, waaronder larynx-/farynxoedeem en ernstig bronchospasme, en convulsies geassocieerd met de toediening van infliximab (zie rubriek 4.4). Gevallen van tijdelijk visusverlies tijdens of binnen 2 uur na de infusie met infliximab zijn gemeld. Gevallen (waarvan sommige met dodelijke afloop) van myocardischemie/infarct en aritmie zijn ook gemeld, sommige vrijwel gelijktijdig voorkomend met infusie van infliximab.

Infusiereacties na herbehandeling met infliximab

Een klinisch onderzoek bij patiënten met milde tot ernstige psoriasis werd opgezet om de werkzaamheid en veiligheid te beoordelen van –langdurige onderhoudsbehandeling vergeleken met herbehandeling met een inductiebehandeling van infliximab (maximaal vier infusies na 0, 2, 6 en 14 weken) bij opvlamming van de ziekte. Patiënten kregen tegelijkertijd geen andere immunosuppressieve behandeling. In de herbehandelingsgroep ondervonden 4% (8/219) van de patiënten een ernstige infusiereactie vergeleken met <1% (1/122) bij onderhoudsbehandeling. De meerderheid van de ernstige infusiereacties trad op tijdens de tweede infusie in week 2. Het interval tussen de laatste onderhoudsdosis en de eerste herinductie-dosis varieerde van 35-231 dagen. Symptomen omvatten, maar waren niet beperkt tot, dyspneu, urticaria, gezichtsoedeem en hypotensie. In alle gevallen werd behandeling met infliximab gestopt en/of een andere behandeling ingesteld waardoor de klachten en symptomen volledig verdwenen.

Vertraagde overgevoeligheid

Tijdens klinische onderzoeken kwamen vertraagde overgevoeligheidsreacties soms voor na infliximab-vrije intervallen van minder dan 1 jaar. Tijdens onderzoek in verband met psoriasis kwamen vertraagde overgevoeligheidsreacties voor in een vroeg stadium van de therapie. Klachten en symptomen waren onder meer myalgie en/of artralgie met koorts en/of rash. Sommige patiënten hadden ook pruritus, faciaal, hand- of lipoedeem, dysfagie, urticaria, keelpijn en hoofdpijn.

Er zijn onvoldoende gegevens beschikbaar over de incidentie van vertraagde overgevoeligheidsreacties na infliximab-vrije intervallen van meer dan 1 jaar, maar beperkte gegevens uit klinische onderzoeken wijzen op een verhoogd risico voor vertraagde overgevoeligheid bij een langer infliximab-vrij interval (zie rubriek 4.4).

Tijdens een 1 jaar durend klinisch onderzoek met herhaalde toediening bij patiënten met de ziekte van Crohn (ACCENT I-onderzoek), bedroeg de incidentie van op serumziekte lijkende reacties 2,4%.

Immunogeniteit

Patiënten die antistoffen ontwikkelden tegen infliximab waren vatbaarder voor het ontwikkelen van aan infusie gerelateerde reacties (ongeveer 2-3 voudig). Gelijktijdig gebruik van immunosuppressieve agentia bleek de frequentie van aan infusie gerelateerde reacties te verminderen.

Tijdens klinische onderzoeken met eenmalige en meervoudige doses infliximab van 1 tot 20 mg/kg werden antistoffen tegen infliximab waargenomen bij 14% van de patiënten die een immunosuppressieve therapie kregen en bij 24% van de patiënten die geen immunosuppressieve therapie kregen. Bij patiënten met reumatoïde artritis die de aanbevolen dosis voor herbehandeling samen met methotrexaat toegediend kregen, ontwikkelde 8% van de patiënten antistoffen tegen infliximab. Bij patiënten met arthritis psoriatica die 5 mg/kg met of zonder methotrexaat kregen, werden antistoffen aangetroffen in totaal bij 15% van de patiënten (antistoffen kwamen voor bij 4% van de patiënten die methotrexaat kregen en bij 26% van de patiënten die geen methotrexaat kregen).

bij de uitgangssituatie). Bij patiënten met de ziekte van Crohn die een onderhoudsbehandeling kregen, kwamen antistoffen tegen infliximab in totaal voor bij 3,3% van de patiënten die immunosuppressiva kregen en bij 13,3% van de patiënten die geen immunosuppressiva kregen. De incidentie van antistoffen lag 2-3 maal hoger voor patiënten die episodisch behandeld werden. Vanwege methodologische beperkingen sloot een negatieve test de aanwezigheid van antistoffen tegen infliximab niet uit. Bij sommige patiënten die hoge antistoftiters tegen infliximab ontwikkelden, bleek een verminderde werkzaamheid. Bij patiënten met psoriasis die een onderhoudsbehandeling met infliximab kregen in afwezigheid van gelijktijdige immunomodulatoren, ontwikkelde ongeveer 28% antistoffen tegen infliximab (zie rubriek 4.4: 'Infusiereacties en overgevoeligheid').

Infecties

Tuberculose, bacteriële infecties, waaronder sepsis en pneumonie, invasieve schimmelinfecties, virale en andere opportunistische infecties werden waargenomen bij patiënten die infliximab kregen. Sommige van deze infecties hadden een fatale afloop: de meest frequent gemelde opportunistische infecties met een mortaliteit van > 5% zijn onder meer pneumocystose, candidiasis, listeriosis en aspergillose (zie rubriek 4.4).

Tijdens klinische onderzoeken werd 36% van de met infliximab behandelde patiënten behandeld voor infecties, tegenover 25% van de met placebo behandelde patiënten.

Tijdens klinisch onderzoek bij reumatoïde artritis lag de incidentie van ernstige infecties waaronder pneumonie hoger bij patiënten die werden behandeld met infliximab plus methotrexaat in vergelijking met patiënten die werden behandeld met methotrexaat alleen, in het bijzonder bij doses van 6 mg/kg of meer (zie rubriek 4.4).

Onder de bijwerkingen die spontaan werden gemeld na het in de handel brengen, waren infecties de meest voorkomende ernstige bijwerking, soms met fatale afloop. Bijna 50% van de gemelde overlijdensgevallen werd geassocieerd met infectie. Gevallen van tuberculose, soms fataal, waaronder miliaire tuberculose en extrapulmonale tuberculose werden gerapporteerd (zie rubriek 4.4).

Maligniteiten en lymfoproliferatieve aandoeningen

Tijdens klinische onderzoeken met infliximab, waarbij 5.780 patiënten werden behandeld, wat overeenkomt met 5.494 patiëntjaren, werden 5 gevallen van lymfoom en 26 non-lymfoom maligniteiten vastgesteld in vergelijking met geen lymfomen en 1 non-lymfoom maligniteit bij 1.600 met placebo behandelde patiënten, wat overeenkomt met 941 patiëntjaren.

Tijdens langdurige tot 5 jaar durende veiligheidsfollow-up van klinische onderzoeken met infliximab, wat overeenkomt met 6234 patiëntjaren (3210 patiënten), werden 5 gevallen van lymfoom en 38 gevallen van non-lymfoom maligniteiten gemeld.

Gevallen van maligniteiten, waaronder lymfoom, zijn ook postmarketing gerapporteerd (zie rubriek 4.4).

Tijdens een verkennend klinisch onderzoek onder patiënten met matige tot ernstige COPD die op dat moment rokers of ex-rokers waren, werden 157 volwassen patiënten behandeld met infliximab met een dosering die gelijk was aan de dosering gebruikt bij reumatoïde artritis en de ziekte van Crohn. Negen van deze patiënten ontwikkelden maligniteiten, waaronder 1 lymfoom. De mediane duur van follow-up bedroeg 0,8 jaar (incidentie 5,7% [95% BI 2,65%-10,6%]). Er werd één maligniteit vastgesteld onder 77 controlepatiënten (mediane duur van follow-up 0,8 jaar; incidentie 1,3% [95% BI 0,03%-7,0%]). De meeste maligniteiten ontwikkelden zich in de longen of het hoofd en de hals/nek.

Een retrospectief cohort-onderzoek op basis van bevolkingsgroepen toonde een verhoogde incidentie aan van baarmoederhalskanker bij vrouwen met reumatoïde artritis die behandeld werden met

influximab in vergelijking met patiënten die naïef waren voor biologicals of met de bevolking in het algemeen, inclusief vrouwen ouder dan 60 jaar (zie rubriek 4.4).

Daarnaast zijn post-marketing gevallen van hepatosplenisch T-celmyeloom gemeld bij patiënten die behandeld werden met influximab, waarbij de grote meerderheid van de gevallen zich voordeed bij de ziekte van Crohn en colitis ulcerosa en van wie de meesten adolescenten of jongvolwassen mannen waren (zie rubriek 4.4).

Hartfalen

In een fase II-onderzoek om influximab te evalueren met betrekking tot congestief hartfalen (CHF) werd een hogere incidentie van overlijden ten gevolge van verergering van hartfalen vastgesteld bij patiënten die met influximab behandeld werden, in het bijzonder bij degenen die behandeld werden met de hoge dosis van 10 mg/kg (d.w.z. twee keer de maximale toegelaten dosis). In dit onderzoek kregen 150 patiënten met CHF van NYHA-klasse III-IV (linkerventriculaire ejectiefractie $\leq 35\%$) 3 infusies met 5 mg/kg of 10 mg/kg influximab of placebo gedurende 6 weken. In week 38 waren 9 van 101 patiënten die met influximab behandeld werden, overleden (2 die 5 mg/kg toegediend kregen en 7 die 10 mg/kg toegediend kregen) tegenover één sterfgeval onder de 49 patiënten die placebo toegediend kregen.

Tijdens post-marketing ervaring zijn er gevallen gerapporteerd van verergerend hartfalen, met of zonder identificeerbare precipiterende factoren bij patiënten die influximab toegediend kregen. Er zijn eveneens post-marketing gevallen gerapporteerd van beginnend hartfalen, waaronder hartfalen bij patiënten zonder bekende vooraf bestaande hartaandoeningen. Sommigen van deze patiënten waren jonger dan 50 jaar.

Lever- en galaandoeningen

Tijdens klinische onderzoeken werden milde of matige ALAT- en ASAT-verhogingen waargenomen bij patiënten die influximab kregen zonder progressie naar ernstige leverschade. Verhogingen van ALAT ≥ 5 x Upper Limit of Normal (ULN) zijn waargenomen (zie tabel 2). Verhogingen van aminotransferasen werden waargenomen (ALAT vaker dan ASAT) bij een grotere proportie patiënten die influximab kregen dan bij controlegroepen, zowel wanneer influximab gegeven werd als monotherapie als wanneer het gebruikt werd in combinatie met andere immunosuppressieve agentia. De meeste aminotransferase-afwijkingen waren van voorbijgaande aard. Nochtans ondervond een klein aantal patiënten langer aanhoudende verhogingen. Over het algemeen waren patiënten die ALAT- en ASAT-verhogingen ontwikkelden asymptomatisch, en de afwijkingen namen af of verdwenen bij zowel voortzetting als stopzetting van influximab, ofwel wijziging van gelijktijdige therapie. Bij post-marketing toezicht werden gevallen van geelzucht en hepatitis, sommige met kenmerken van auto-immune hepatitis, gemeld bij patiënten die influximab kregen (zie rubriek 4.4).

Tabel 2
Proportie patiënten met verhoogde ALAT-activiteit tijdens klinische onderzoeken

Indicatie	Aantal patiënten ³		Mediane follow-up (wkn) ⁴		≥ 3 x ULN		≥ 5 x ULN	
	placebo	infliximab	placebo	infliximab	placebo	infliximab	placebo	infliximab
Reumatoïde artritis ¹	375	1087	58,1	58,3	3,2%	3,9%	0,8%	0,9%
Ziekte van Crohn ²	324	1034	53,7	54,0	2,2%	4,9%	0,0%	1,5%
Ziekte van Crohn bij pediatrische patiënten	N/A	139	N/A	53,0	N/A	4,4%	N/A	1,5%
Colitis ulcerosa	242	482	30,1	30,8	1,2%	2,5%	0,4%	0,6%
Colitis ulcerosa bij pediatrische patiënten	N/A	60	N/A	49,4	N/A	6,7%	N/A	1,7%
Spondylitis ankylosans	76	275	24,1	101,9	0,0%	9,5%	0,0%	3,6%
Arthritis psoriatica	98	191	18,1	39,1	0,0%	6,8%	0,0%	2,1%
Plaque psoriasis	281	1175	16,1	50,1	0,4%	7,7%	0,0%	3,4%

- 1 Placebopatiënten kregen methotrexaat terwijl infliximabpatiënten zowel infliximab als methotrexaat kregen.
- 2 Placebopatiënten in de 2 Fase III-onderzoeken naar de ziekte van Crohn, ACCENT I en ACCENT II, kregen een startdosis van 5 mg/kg infliximab bij aanvang van het onderzoek en werden op placebo gezet in de onderhoudsfase. Patiënten die gerandomiseerd werden aan de placebo-onderhoudsgroep en daarna overschakelden op infliximab zijn geïncorporeerd in de infliximabgroep tijdens de ALAT-analyse. In het fase IIIb-onderzoek bij de ziekte van Crohn (SONIC) kregen placebo-patiënten naast infusies met infliximab-placebo eveneens AZA 2,5 mg/kg/dag als actieve controle.
- 3 Aantal patiënten geëvalueerd voor ALAT.
- 4 Mediane follow-up is gebaseerd op de behandelde patiënten.

Antinucleaire antistoffen (ANA)/anti-dubbelstrengs DNA (dsDNA) antistoffen

Tijdens klinische onderzoeken heeft ongeveer de helft van de met infliximab behandelde patiënten die bij de uitgangssituatie van het onderzoek negatief bleken voor ANA, positieve ANA ontwikkeld in de loop van het onderzoek, tegenover ongeveer 1/5 van de met placebo behandelde patiënten. Onlangs werden anti-dsDNA-antistoffen waargenomen in ongeveer 17% van de met infliximab behandelde patiënten, tegenover 0% van de met placebo behandelde patiënten. Bij de laatste evaluatie bleef 57% van de met infliximab behandelde patiënten positief voor anti-dsDNA. Gevallen van lupus of lupusachtige syndromen kwamen echter niet vaak voor (zie rubriek 4.4).

Pediatrische patiënten

Patiënten met juveniele reumatoïde artritis

Infliximab werd onderzocht tijdens een klinisch onderzoek onder 120 patiënten (leeftijdscategorie: 4-17 jaar) met actieve juveniele reumatoïde artritis ondanks methotrexaat. Patiënten kregen 3 of 6 mg/kg infliximab als inductietherapie van 3 doses (respectievelijk week 0, 2, 6 of week 14, 16, 20), gevolgd door onderhoudstherapie om de 8 weken, in combinatie met methotrexaat.

Infusiereacties

Infusiereacties kwamen voor bij 35% van de patiënten met juveniele reumatoïde artritis die 3 mg/kg kregen vergeleken met 17,5% van de patiënten die 6 mg/kg kregen. Bij de groep die 3 mg/kg infliximab kreeg, hadden 4 van de 60 patiënten een ernstige infusiereactie en 3 patiënten rapporteerden een mogelijke anafylactische reactie (waarvan 2 behoorden tot de ernstige infusiereacties). Bij de groep die 6 mg/kg kreeg, hadden 2 van de 57 patiënten een ernstige infusiereactie, van wie één een mogelijke anafylactische reactie (zie rubriek 4.4).

Immunogeniteit

Antistoffen tegen infliximab ontwikkelden zich bij 38% van de patiënten die 3 mg/kg kregen vergeleken met 12% van de patiënten die 6 mg/kg kregen. De antistoftiters waren opvallend hoger voor de 3 mg/kg groep vergeleken met de 6 mg/kg groep.

Infecties

Infecties kwamen voor bij 68% (41/60) van de kinderen die 3 mg/kg kregen gedurende 52 weken, bij 65% (37/57) van de kinderen die 6 mg/kg infliximab kregen gedurende 38 weken en bij 47% (28/60) van de kinderen die placebo kregen gedurende 14 weken (zie rubriek 4.4).

Pediatische patiënten met de ziekte van Crohn

Tijdens het REACH-onderzoek werden de volgende bijwerkingen vaker gemeld bij pediatische patiënten met de ziekte van Crohn (zie rubriek 5.1) dan bij volwassen patiënten met de ziekte van Crohn: anemie (10,7%), bloed in de feces (9,7%), leukopenie (8,7%), flush (8,7%), virale infectie (7,8%), neutropenie (6,8%), botbreuk (6,8%), bacteriële infectie (5,8%) en allergische reactie van de luchtwegen (5,8%). Andere speciale bevindingen worden hieronder besproken.

Infusiegerelateerde reacties

17,5% van de gerandomiseerde patiënten uit het REACH-onderzoek ondervond 1 of meer infusiereacties. Er waren geen ernstige infusiereacties en 2 patiënten in het REACH-onderzoek hadden niet-ernstige anafylactische reacties.

Immunogeniciteit

Antistoffen tegen infliximab werden waargenomen bij 3 (2,9%) pediatische patiënten.

Infecties

Tijdens het REACH-onderzoek werden infecties gemeld bij 56,3% van gerandomiseerde patiënten die met infliximab werden behandeld. Infecties werden vaker gemeld bij patiënten die q8 weken infusies kregen tegenover patiënten die q12 weken infusies kregen (respectievelijk 73,6% en 38,0%), terwijl ernstige infecties werden gemeld bij 3 patiënten in de groep van de q8 weken onderhoudsbehandeling en bij 4 patiënten in de groep van de q12 weken onderhoudsbehandeling. De meest gemelde infecties waren infectie van de bovenste luchtwegen en faryngitis, en de meest gemelde ernstige infectie was abces. Drie gevallen van pneumonie (1 ernstig) en 2 gevallen van herpes zoster (beide niet-ernstig) werden gemeld.

Pediatische patiënten met colitis ulcerosa

In zijn algemeenheid waren de gemelde bijwerkingen in de onderzoeken naar colitis ulcerosa bij pediatische patiënten (C0168T72) en colitis ulcerosa bij volwassen patiënten (ACT 1 en ACT 2) consistent. In C0168T72 waren de meest gemelde bijwerkingen bovensteluchtweginfectie, faryngitis, buikpijn, koorts en hoofdpijn. De meest voorkomende bijwerking was verergering van de colitis ulcerosa; de incidentie hiervan was hoger in groep patiënten van de q12 weken onderhoudsbehandeling dan in de groep patiënten van de q8 weken onderhoudsbehandeling.

Infusiegerelateerde reacties

In totaal kregen 8 (13,3%) van de 60 behandelde patiënten één of meer infusiereacties, met 4 van de 22 (18,2%) in de groep van de q8 weken onderhoudsbehandeling en 3 van de 23 (13,0%) in de groep van de q12 weken onderhoudsbehandeling. Er werden geen ernstige infusiereacties gemeld. Alle infusiereacties waren licht of matig van intensiteit.

Immunogeniteit

Bij 4 (7,7%) patiënten werden tot en met week 54 antilichamen tegen infliximab gedetecteerd.

Infecties

Infecties werden gemeld bij 31 (51,7%) van de 60 in C0168T72 behandelde patiënten en 22 (36,7%) hadden orale of parenterale antimicrobiële behandeling nodig. De proportie patiënten met infecties in C0168T72 was vergelijkbaar met die in het onderzoek bij pediatrische patiënten met de ziekte van Crohn (REACH), maar groter dan de proportie in de onderzoeken bij volwassenen met colitis ulcerosa (ACT 1 en ACT 2). De totale incidentie van infecties in C0168T72 was 13/22 (59%) in de groep van de q8 weken onderhoudsbehandeling en 14/23 (60,9%) in de groep van de q12 weken onderhoudsbehandeling. Bovensteluchtweginfectie (7/60 [12%]) en faryngitis (5/60 [8%]) waren de meest gemelde luchtweginfecties. Ernstige infecties werden gemeld bij 12% (7/60) van alle behandelde patiënten.

In dit onderzoek waren er meer patiënten in de leeftijdsgroep 12-17 jaar dan in de leeftijdsgroep 6-11 jaar (45/60 [75,0%] vs. 15/60 [25,0%]). Hoewel het aantal patiënten in elke subgroep te klein is om definitieve conclusies te trekken over het effect van leeftijd op het veiligheidsprofiel, was er in de jongere leeftijdsgroep een grotere proportie patiënten met ernstige bijwerkingen en stopzetting wegens bijwerkingen dan in de oudere leeftijdsgroep. Hoewel de proportie patiënten met infecties in de jongere leeftijdsgroep ook groter was, waren voor ernstige infecties de proporties in de twee leeftijdsgroepen vergelijkbaar. In zijn algemeenheid waren de bijwerkingen en infusiereacties voor de leeftijdsgroepen 6-11 jaar en 12-17 jaar proportioneel vergelijkbaar.

Postmarketingervaring

Spontane, ernstige post-marketing bijwerkingen van infliximab bij de pediatrische populatie waren onder andere maligniteiten inclusief hepatosplenische T-cellymfomen, voorbijgaande afwijkingen van leverenzymen, lupusachtige syndromen en positieve auto-antistoffen (zie de rubrieken 4.4 en 4.8).

Bijkomende informatie over speciale populaties

Oudern (≥ 65 jaar)

In klinische onderzoeken naar reumatoïde artritis was de incidentie van ernstige infecties bij patiënten die behandeld werden met infliximab en methotrexaat hoger bij patiënten van 65 jaar en ouder (11,3%) dan bij patiënten jonger dan 65 jaar (4,6%). Bij patiënten die behandeld werden met alleen methotrexaat was de incidentie van ernstige infecties 5,2% bij patiënten van 65 jaar en ouder vergeleken met 2,7% bij patiënten jonger dan 65 jaar (zie rubriek 4.4).

Melding van vermoedelijke bijwerkingen

Het is belangrijk om na toelating van het geneesmiddel vermoedelijke bijwerkingen te melden. Op deze wijze kan de verhouding tussen voordelen en risico's van het geneesmiddel voortdurend worden gevolgd. Beroepsbeoefenaren in de gezondheidszorg wordt verzocht alle vermoedelijke bijwerkingen te melden via het nationale meldsysteem zoals vermeld in aanhangsel V.

4.9 Overdosering

Er zijn geen gevallen van overdosering gerapporteerd. Eenmalige doses van maximaal 20 mg/kg zijn toegediend zonder toxische effecten.

5. FARMACOLOGISCHE EIGENSCHAPPEN

5.1 Farmacodynamische eigenschappen

Farmacotherapeutische categorie: immunosuppressiva, tumor necrose factor-alfa(TNF α -) blokkers
ATC-code: L04AB02

Remsima is een biosimilar. Gedetailleerde informatie is beschikbaar op de website van het Europees Geneesmiddelenbureau (<http://www.ema.europa.eu>).

Werkingsmechanisme

Infliximab is een chimerische humaan-muriene monoklonale antistof die zich met hoge affiniteit bindt aan zowel oplosbare als transmembrane vormen van TNF α maar niet aan lymfotaxine α (TNF β).

Farmacodynamische effecten

Infliximab remt de functionele activiteit van TNF α in een grote verscheidenheid van biologische *in vitro*-testen. Infliximab voorkwam ziekten bij transgene muizen die polyarthritis ontwikkelen als gevolg van de constitutieve expressie van humaan TNF α en zorgde ervoor dat versleten gewrichten gezamenlijk indien toegediend na het begin van de ziekte. *In vivo* vormt infliximab snel stabiele complexen met humaan TNF α , een proces dat parallel met het verlies van TNF α -bioactiviteit verloopt.

Verhoogde concentraties van TNF α werden gevonden in de gewrichten van patiënten met reumatoïde artritis en correleren met verhoogde ziekteactiviteit. Bij reumatoïde artritis verminderde de behandeling met infliximab de infiltratie van ontstekingscellen in ontstoken delen van het gewricht evenals de expressie van moleculen die een intermediaire rol spelen bij cellulair adhesie, chemoattractie en weefseldegradatie. Na een behandeling met infliximab vertoonden de patiënten een verlaagd gehalte van interleukine 6 (IL-6) en C-reactive protein (CRP) in serum, en vertoonden patiënten met reumatoïde artritis met een verlaagd hemoglobinegehalte een toegenomen hemoglobinegehalte, in vergelijking met de uitgangssituatie. Perifere bloedlymfocyten vertoonden verder geen significante vermindering in aantal of in proliferatieve reacties bij *in vitro* mitogene stimulatie in vergelijking met cellen van niet-behandelde patiënten. Bij patiënten met psoriasis gaf de behandeling met infliximab aanleiding tot vermindering van epidermale inflammatie en normalisatie van de differentiatie van keratinocyten in psoriatische plaques. Bij arthritis psoriatica verminderde kortdurende behandeling met infliximab het aantal T-cellen en bloedvaten in het synovium en de psoriatische huid.

Histologische evaluatie van biopsies van de dikke darm, verkregen vóór en 4 weken na toediening van infliximab, toonden een aanzienlijke vermindering van aantoonbaar TNF α aan. Behandeling met infliximab van patiënten met de ziekte van Crohn is tevens gerelateerd aan een aanzienlijke vermindering van de vaak verhoogde serumontstekingsmarker, CRP. Het totale aantal perifere witte bloedcellen onderging minimale wijziging bij patiënten die met infliximab werden behandeld, hoewel wijzigingen in lymfocyten, monocyt en neutrofielen verschuivingen lieten zien naar de normale grenzen. Perifere bloedmononucleaire cellen (PBMC) van met infliximab behandelde patiënten toonden onverminderde proliferatieve reacties op stimuli, in vergelijking met niet-behandelde patiënten, en er zijn geen substantiële wijzigingen waargenomen in cytokineproductie door gestimuleerde PBMC na behandeling met infliximab. Analyse van mononucleaire cellen in de lamina propria, verkregen uit biopsie van darmslijmvlies, toonde aan dat behandeling met infliximab een vermindering veroorzaakte van het aantal cellen dat in staat is tot expressie van TNF α en interferon γ . Aanvullend histologisch onderzoek heeft het bewijs geleverd dat behandeling met infliximab de infiltratie van ontstekingscellen naar aangetaste delen van de darm en de aanwezigheid van ontstekingsmarkers op deze plaatsen vermindert. Endoscopische onderzoeken van darmslijmvlies hebben mucosale genezing aangetoond bij patiënten die met infliximab worden behandeld.

Klinische werkzaamheid en veiligheid

Reumatoïde artritis bij volwassenen

De werkzaamheid van infliximab werd geëvalueerd tijdens twee gerandomiseerde, dubbelblinde pivotale klinische onderzoeken die in meerdere centra uitgevoerd werden: ATTRACT en ASPIRE. In beide onderzoeken werd gelijktijdig gebruik van stabiele doses foliumzuur, orale corticosteroiden (≤ 10 mg/dag) en/of niet-steroïdale anti-inflammatoire geneesmiddelen (NSAID's) toegestaan.

De primaire eindpunten waren de vermindering van klachten en symptomen volgens de door het American College of Rheumatology opgestelde criteria (ACR20 voor ATTRACT, ACR-N voor ASPIRE), de preventie van structurele gewrichtsbeschadiging en de verbetering van het fysiek functioneren. Een vermindering van klachten en symptomen werd gedefinieerd als een verbetering van ten minste 20% (ACR20) van zowel het aantal pijnlijke als opgezwollen gewrichten, en van 3 van de volgende 5 criteria: (1) algemene evaluatie door de onderzoeker, (2) algemene evaluatie door de patiënt, (3) functie/invaliditeitsmeting, (4) visuele analoge pijnschaal en (5) de bezinkingssnelheid van de erythrocyten of het C-reactive protein. ACR-N gebruikt dezelfde criteria als ACR20, berekend op basis van de laagste percentuele verbetering van het aantal opgezwollen gewrichten en het aantal pijnlijke gewrichten, en van de mediaan van de 5 overblijvende componenten van de ACR-respons. Structurele gewrichtsbeschadiging (erosie en vernauwing van de ruimte tussen de gewrichten) in handen en voeten werd vastgesteld als het verschil met de uitgangssituatie wat betreft de totale, door Van der Heijde gewijzigde Sharp-score (0-440). De Health Assessment Questionnaire (HAQ; schaal 0-3) werd gebruikt om bij de patiënten de gemiddelde verandering van het fysiek functioneren in de loop van de tijd ten opzichte van scores bij de uitgangssituatie te bepalen.

Het ATTRACT-onderzoek evalueerde de respons na 30, 54 en 102 weken in een placebo-gecontroleerd onderzoek bij 428 patiënten met actieve reumatoïde artritis, ondanks de behandeling met methotrexaat. Ongeveer 50% van de patiënten was ingedeeld in functionele Klasse III. De patiënten kregen placebo, 3 mg/kg of 10 mg/kg infliximab in week 0, 2 en 6, en daarna om de 4 of 8 weken. Alle patiënten kregen stabiele doses methotrexaat (mediaan 15 mg/week) gedurende 6 maanden vóór het begin van het onderzoek en moesten op stabiele doses blijven gedurende het onderzoek.

De resultaten van week 54 (ACR20, de totale, door Van der Heijde gewijzigde Sharp-score en HAQ) staan vermeld in Tabel 3. Hogere graden van klinische respons (ACR50 en ACR70) werden na 30 en 54 weken waargenomen bij alle groepen die infliximab toegediend kregen in vergelijking met methotrexaat alleen.

Een vermindering van de snelheid van progressie van structurele gewrichtsbeschadiging (erosie en vernauwing van de ruimte tussen de gewrichten) werd na 54 weken waargenomen bij alle groepen die infliximab toegediend kregen (Tabel 3).

De effecten die waargenomen werden na 54 weken bleven tot en met 102 weken gehandhaafd. Aangezien een aantal patiënten teruggetrokken werd, kan de grootte van het verschil in effect tussen de groep die met infliximab behandeld werd en de groep die met methotrexaat alleen behandeld werd, niet vastgesteld worden.

Tabel 3
Effecten op ACR20, structurele gewrichtsbeschadiging en fysiek functioneren in week 54, ATTRACT

		infliximab ^b				Alle
	Controle ^a	3 mg/kg q 8 weken	3 mg/kg q 4 weken	10 mg/kg q 8 weken	10 mg/kg q 4 weken	doseringen influximab ^b
Patiënten met ACR20-respons/ geëvalueerde patiënten (%) ^c	15/88 (17%)	36/86 (42%)	41/86 (48%)	51/87 (59%)	48/81 (59%)	176/340 (52%)

Totale score ^d (door Van der Heijde gewijzigde Sharp-score)						
Verandering t.o.v. de uitgangssituatie (Gemiddelde ± standaarddeviatie ^c)	7,0 ± 10,3	1,3 ± 6,0	1,6 ± 8,5	0,2 ± 3,6	-0,7 ± 3,8	0,6 ± 5,9
Mediaan ^c (Interkwartiel bereik)	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)
Patiënten zonder verslechtering/geëvalueerde patiënten (%) ^c	13/64 (20%)	34/71 (48%)	35/71 (49%)	37/77 (48%)	44/66 (67%)	150/285 (53%)
HAQ-verandering t.o.v. de uitgangssituatie in de tijd ^e (geëvalueerde patiënten)	87	86	85	87	81	339
Gemiddelde ± standaarddeviatie ^c	0,2 ± 0,3	0,4 ± 0,3	0,5 ± 0,4	0,5 ± 0,5	0,4 ± 0,4	0,4 ± 0,4

- a controle = Alle patiënten hadden actieve RA ondanks behandeling met stabiele doses methotrexaat gedurende 6 maanden vóór het begin van het onderzoek en moesten op stabiele doses blijven gedurende het gehele onderzoek. Gelijkijdig gebruik van stabiele doses orale corticosteroiden (≤ 10 mg/dag) en/of NSAID's werd toegestaan en folaatsupplementen werden toegediend.
- b alle doses infliximab die gegeven werden in combinatie met methotrexaat en folaat; sommige patiënten kregen eveneens corticosteroiden en/of NSAID's.
- c $p < 0,001$, voor elke groep die behandeld werd met infliximab versus controle
- d hogere waarden duiden op meer gewrichtsbeschadiging.
- e HAQ = Health Assessment Questionnaire; hogere waarden duiden op minder invaliditeit.

Het ASPIRE-onderzoek evalueerde de respons na 54 weken bij 1.004 patiënten met vroege (duur van ziekte ≤ 3 jaar, mediaan 0,6 jaar) actieve reumatoïde artritis (het mediane aantal opgezwollen en pijnlijke gewrichten bedroeg respectievelijk 19 en 31) die nog niet eerder met methotrexaat behandeld werden. Alle patiënten kregen methotrexaat (geoptimaliseerd tot 20 mg/week in week 8) en placebo, 3 mg/kg of 6 mg/kg infliximab in week 0, 2 en 6, en daarna om de 8 weken. De resultaten van week 54 worden weergegeven in Tabel 4.

Na 54 weken behandeling leidden beide doses infliximab + methotrexaat tot een statistisch significant grotere verbetering van klachten en symptomen in vergelijking met methotrexaat alleen, gemeten op basis van het aantal patiënten met ACR20, 50 en 70-respons.

In het ASPIRE-onderzoek had meer dan 90% van de patiënten ten minste twee röntgenfoto's die geëvalueerd konden worden. Een vermindering van de snelheid van progressie van structurele gewrichtsbeschadiging werd na week 30 en 54 waargenomen bij de groepen die infliximab + methotrexaat toegediend kregen in vergelijking met methotrexaat alleen.

Tabel 4
Effecten op ACRn, structurele gewrichtsbeschadiging en fysiek functioneren in week 54, ASPIRE

	Placebo + MTX	Infliximab + MTX		
		3 mg/kg	6 mg/kg	Gecombineerd
Gerandomiseerde patiënten	282	359	363	722
Percentage ACR-verbetering				
Gemiddelde ± Standaarddeviatie ^a	24,8 ± 59,7	37,3 ± 52,8	42,0 ± 47,3	39,6 ± 50,1
Verandering t.o.v. de uitgangssituatie van de totale door Van der Heijde gewijzigde Sharp-score ^b				
Gemiddelde ± standaarddeviatie ^a	3,70 ± 9,61	0,42 ± 5,82	0,51 ± 5,55	0,46 ± 5,68
Mediaan	0,43	0,00	0,00	0,00

	Infliximab + MTX			
	Placebo + MTX	3 mg/kg	6 mg/kg	Gecombineerd
Verbetering t.o.v. de uitgangssituatie in HAQ gemiddeld genomen in de tijd van week 30 tot week 54 ^c				
Gemiddelde ± standaarddeviatie ^d	0,68 ± 0,63	0,80 ± 0,65	0,88 ± 0,65	0,84 ± 0,65

a $p < 0,001$, voor elke groep die behandeld werd met infliximab versus controle.

b hogere waarden duiden op meer gewrichtsbeschadiging.

c HAQ = Health Assessment Questionnaire; hogere waarden duiden op minder invaliditeit.

d $p = 0,030$ en $< 0,001$ voor de groepen die met 3 mg/kg respectievelijk 6 mg/kg behandeld werden vs. placebo + MTX.

Gegevens om dosistitratie bij reumatoïde artritis te ondersteunen worden ontleend aan het ATTRACT-, ASPIRE- en START-onderzoek. START was een gerandomiseerd, multicenter, dubbelblind, 3-armig, veiligheidsonderzoek met parallelgroepen. In één van de onderzoekarmen (groep 2, n=329), werd bij patiënten met onvoldoende respons toegestaan de dosis stapsgewijs te titreren met stappen van 1,5 mg/kg van 3 tot 9 mg/kg. Bij de meerderheid (67%) van deze patiënten was geen dosistitratie nodig. Van de patiënten die een dosistitratie nodig hadden, bereikte 80% klinische respons en de meerderheid (64%) van hen had slechts één aanpassing van 1,5 mg/kg nodig.

De ziekte van Crohn bij volwassenen

Inductietherapie bij patiënten met matige tot ernstige, actieve ziekte van Crohn

De werkzaamheid van een behandeling met een eenmalige dosis infliximab werd geëvalueerd bij 108 patiënten met actieve ziekte van Crohn (Crohn's Disease Activity Index (CDAI) $\geq 220 \leq 400$) in een gerandomiseerd, dubbelblind placebo-gecontroleerd dosis-responsonderzoek. Van deze 108 patiënten werden er 27 behandeld met de aanbevolen dosis infliximab van 5 mg/kg. Alle patiënten hadden onvoldoende gereageerd op eerder toegepaste conventionele therapie. Gelijktijdige toediening van stabiele doses van conventionele therapieën was toegestaan en 92% van de patiënten bleef deze therapieën krijgen.

Het primaire eindpunt was de proportie patiënten die een klinische respons vertoonden, gedefinieerd als een vermindering van de CDAI met ≥ 70 punten ten opzichte van de uitgangssituatie bij de evaluatie na 4 weken en zonder dat het gebruik van geneesmiddelen voor de ziekte van Crohn was verhoogd of dat er operatieve ingrepen vanwege de ziekte van Crohn hadden plaatsgevonden. Patiënten die in week 4 een respons hadden vertoond, werden gevolgd tot week 12. Secundaire eindpunten omvatten de proportie patiënten die in week 4 een klinische remissie vertoonden (CDAI < 150) en de klinische respons in de loop van de tijd.

Na toediening van een eenmalige dosis vertoonden in week 4 22/27 (81%) van de met infliximab behandelde patiënten die een dosis kregen van 5 mg/kg een klinische respons, tegenover 4/25 (16%) van de met placebo behandelde patiënten ($p < 0,001$). Ook in week 4 vertoonden 13/27 (48%) van de met infliximab behandelde patiënten een klinische remissie (CDAI < 150) tegenover 1/25 (4%) van de met placebo behandelde patiënten. Binnen twee weken werd een respons waargenomen, met een maximumrespons na 4 weken. Tijdens de laatste observatie na 12 weken vertoonden 13/27 (48%) van de met infliximab behandelde patiënten nog steeds een respons.

Onderhoudstherapie bij patiënten met matige tot ernstige, actieve ziekte van Crohn bij volwassenen

De werkzaamheid van herhaalde infusies met infliximab werd bestudeerd in een 1-jarig klinisch onderzoek (ACCENT I). In totaal kregen 573 patiënten met matige tot ernstige, actieve ziekte van Crohn (CDAI $\geq 220 \leq 400$) een eenmalige infusie van 5 mg/kg toegediend in week 0. 178 van de 580 geïncludeerde patiënten (30,7%) werden gedefinieerd als patiënten met ernstige ziekte (CDAI-score > 300 en gelijktijdige toediening van corticosteroiden en/of immunosuppressiva), wat in overeenstemming was met de populatie zoals gedefinieerd in de indicatie (zie rubriek 4.1). In week 2 werden alle patiënten beoordeeld op klinische respons en gerandomiseerd aan één van

de 3 behandelingsgroepen; een onderhoudsgroep met placebo, een onderhoudsgroep met een dosis van 5 mg/kg en een onderhoudsgroep met een dosis van 10 mg/kg. Alle 3 groepen kregen herhaalde infusies in week 2, 6, en daarna om de 8 weken.

Van de 573 gerandomiseerde patiënten, vertoonden 335 (58%) een klinische respons in week 2. Deze patiënten werden geëvalueerd als week 2-responders en werden meegenomen in de primaire analyse (zie Tabel 5). Onder de patiënten die als niet-responders in week 2 werden geëvalueerd, vertoonde 32% (26/81) uit de groep met de onderhoudsbehandeling met placebo en 42% (68/163) uit de groep met de onderhoudsbehandeling met infliximab, een klinische respons in week 6. Daarna was er geen verschil tussen de groepen wat het aantal late responders betreft.

De co-primaire eindpunten was de proportie patiënten in klinische remissie (CDAI < 150) in week 30 en de tijd tot aan het verdwijnen van de respons tot en met week 54. Geleidelijke afname van corticosteroiden werd toegestaan na week 6.

Tabel 5
Effecten op respons- en remissiepercentage, gegevens uit ACCENT I (week 2-responders)

	ACCENT I (week 2-responders)		
	Placebo Onderhoud (n=110)	Infliximab Onderhoud 5 mg/kg (n=113) (p-waarde)	Infliximab Onderhoud 10 mg/kg (n=112) (p-waarde)
Mediane tijd tot aan het verdwijnen van de respons tot en met week 54	19 weken	38 weken (0,002)	>54 weken (< 0,001)
Week 30			
Klinische respons ^a	27,3	51,3 (< 0,001)	59,1 (< 0,001)
Klinische remissie	20,9	38,9 (0,003)	45,5 (< 0,001)
Steroïdevrije remissie	10,7 (6/56)	31,0 (18/58) (0,008)	36,8 (21/57) (0,001)
Week 54			
Klinische respons ^a	15,5	38,1 (< 0,001)	47,7 (< 0,001)
Klinische remissie	13,6	28,3 (0,007)	38,4 (< 0,001)
Aanhoudende steroïdevrije remissie ^b	5,7 (3/53)	17,9 (10/56) (0,075)	28,6 (16/56) (0,002)

a Daling van CDAI \geq 25% en \geq 70 punten.

b CDAI < 150 in week 30 en 54 en geen toediening van corticosteroiden gedurende 3 maanden vóór week 54 aan patiënten die corticosteroiden kregen bij de uitgangssituatie.

Vanaf week 14 mochten patiënten die op de behandeling hadden gereageerd, maar bij wie daarna hun klinisch voordeel verdween, overschakelen op een dosis infliximab 5 mg/kg hoger dan de dosis waaraan ze aanvankelijk gerandomiseerd waren. Negenentachtig procent (50/56) van de patiënten bij wie de klinische respons verdween bij een onderhoudsbehandeling met 5 mg/kg infliximab na week 14, vertoonde een respons op de behandeling met 10 mg/kg infliximab.

Verbetering in de maten van kwaliteit van leven, een daling van aan de ziekte gerelateerde ziekenhuisopnamen en corticosteroïdengebruik werden waargenomen bij de onderhoudsgroepen met infliximab in vergelijking met de onderhoudsgroep met placebo in weken 30 en 54.

Infliximab met of zonder AZA werd beoordeeld in een gerandomiseerd, dubbelblind onderzoek met een actieve comparator (SONIC) bij 508 volwassen patiënten met matige tot ernstige ziekte van Crohn ($CDAI \geq 220 \leq 450$) die naïef waren voor biologica en immunosuppressiva en met een mediane duur van de ziekte van 2,3 jaar. De uitgangssituatie was dat 27,4% van de patiënten systemische corticosteroïden kreeg, 14,2% van de patiënten budesonide kreeg, en 54,3% van de patiënten 5 ASA-preparaten kreeg. Patiënten werden gerandomiseerd naar monotherapie met AZA, monotherapie met infliximab of infliximab met AZA combinatietherapie. Infliximab werd toegediend in een dosis van 5 mg/kg in week 0, 2, 6 en vervolgens elke 8 weken. AZA werd gegeven in een dosis van 2,5 mg/kg per dag.

Het primaire eindpunt van het onderzoek was corticosteroïde-vrije klinische remissie in week 26, gedefinieerd als patiënten in klinische remissie ($CDAI < 150$) die ten minste 3 weken geen orale systemische corticosteroïden (prednison of een equivalent) of budesonide in een dosering van > 6 mg/dag hadden genomen. Voor de resultaten, zie tabel 6. De proportie patiënten met mucosale genezing in week 26 was significant groter in de groepen met de combinatie infliximab en AZA (43,9%, $p < 0,001$) en met infliximab monotherapie (30,1%, $p = 0,023$) in vergelijking met de AZA monotherapiegroep (16,5%).

Tabel 6
Percentage patiënten die klinische remissie bereikten in week 26 zonder corticosteroïden, SONIC

	AZA monotherapie	Infliximab monotherapie	Infliximab + AZA combinatietherapie
Week 26			
Alle gerandomiseerde patiënten	30,0% (51/170)	44,4% (75/169) ($p = 0,006$)*	56,8% (96/169) ($p < 0,001$)*

* P-waarden vertegenwoordigen elke met infliximab behandelde groep vs. AZA monotherapie.

Vergelijkbare trends in het bereiken van corticosteroïde-vrije klinische remissie werden waargenomen in week 50. Voorts werd er een verbeterde kwaliteit van leven waargenomen met infliximab, gemeten volgens IBDQ.

Inductietherapie bij patiënten met actieve ziekte van Crohn met fistelvorming

De werkzaamheid werd geëvalueerd in een gerandomiseerd, dubbelblind placebo-gecontroleerd onderzoek bij 94 patiënten met de ziekte van Crohn bij wie fistelvorming was opgetreden en die al minimaal drie maanden lang een fistel hadden. Eenendertig van deze patiënten werden behandeld met infliximab 5 mg/kg. Ongeveer 93% van de patiënten kreeg voordien een behandeling met antibiotica of immunosuppressiva.

Gelijktijdig gebruik van stabiele doses van conventionele therapieën was toegestaan en 83% van de patiënten bleef ten minste één van deze therapieën krijgen. De patiënten kregen drie doses placebo of infliximab in week 0, 2 en 6. De patiënten werden tot 26 weken gevolgd. Het primaire eindpunt was de proportie patiënten die een klinische respons vertoonden, gedefinieerd als een vermindering met $\geq 50\%$ ten opzichte van de uitgangssituatie in het aantal fistels dat bij lichte druk draineerde tijdens minimaal twee opeenvolgende bezoeken (met een tussenpoos van 4 weken), zonder dat het gebruik van geneesmiddelen was verhoogd of dat er operatieve ingrepen vanwege de ziekte van Crohn hadden plaatsgevonden.

Achtzestig procent (21/31) van de met infliximab behandelde patiënten die een dosis van 5 mg/kg kreeg toegediend vertoonde een klinische respons, tegenover 26% (8/31) van de met placebo behandelde patiënten ($p = 0,002$). De mediane tijd tot aan het begin van de respons bedroeg bij de met

influximab behandelde groep 2 weken. De mediane duur van de respons bedroeg 12 weken. Bovendien werd bij 55% van de met influximab behandelde patiënten het sluiten van alle fistels bereikt, tegenover 13% van de met placebo behandelde patiënten ($p = 0,001$).

Onderhoudstherapie bij patiënten met actieve ziekte van Crohn met fistelvorming

De werkzaamheid van herhaalde infusies met influximab bij patiënten met de ziekte van Crohn met fistelvorming werd bestudeerd in een 1-jarig klinisch onderzoek (ACCENT II). In totaal kregen 306 patiënten 3 doses influximab van 5 mg/kg toegediend in week 0, 2 en 6. Bij de uitgangssituatie had 87% van de patiënten perianale fistels, 14% abdominale fistels en 9% rectovaginale fistels. De mediane CDAI-score bedroeg 180. In week 14 werden 282 patiënten beoordeeld op klinische respons en gerandomiseerd aan een onderhoudsgroep met placebo of een onderhoudsgroep met een dosering van 5 mg/kg influximab om de 8 weken tot en met week 46.

Week 14-responders (195/282) werden geanalyseerd op het primaire eindpunt: de tijd vanaf randomisering tot het verdwijnen van de respons (zie Tabel 7). Geleidelijke afname van corticosteroiden werd toegestaan na week 6.

Tabel 7
Effecten op responspercentage, gegevens uit ACCENT II (week 14-responders)

	ACCENT II (week 14-responders)		
	Placebo Onderhoud (n=99)	Infliximab Onderhoud (5 mg/kg) (n=96)	p-waarde
Mediane tijd tot aan het verdwijnen van de respons tot en met week 54	14 weken	> 40 weken	< 0,001
Week 54			
Fistelrespons (%) ^a	23,5	46,2	0,001
Volledige fistelrespons (%) ^b	19,4	36,3	0,009

a Een vermindering van $\geq 50\%$ ten opzichte van de uitgangssituatie van het aantal drainerende fistels over een periode van ≥ 4 weken.

b Afwezigheid van drainerende fistels.

Vanaf week 22 kwamen patiënten die aanvankelijk op de behandeling reageerden, maar bij wie daarna hun respons verdween, in aanmerking om over te schakelen op actieve herbehandeling om de 8 weken met een dosis influximab 5 mg/kg hoger dan de dosis waaraan ze aanvankelijk gerandomiseerd waren. Onder de patiënten uit de groep met 5 mg/kg influximab die overschakelden omdat de respons op fistels verdween na week 22, vertoonde 57% (12/21) een respons op de herbehandeling met 10 mg/kg influximab om de 8 weken.

Er werd geen significant verschil waargenomen tussen placebo en influximab wat betreft de proportie patiënten met aanhoudende sluiting van alle fistels tot en met week 54, wat betreft symptomen zoals proctalgie, abcessen en urineweginfectie, of wat betreft het aantal nieuw ontwikkelde fistels tijdens de behandeling.

Een significante daling van aan de ziekte gerelateerde ziekenhuisopnamen en operatieve ingrepen werd waargenomen bij de onderhoudsgroep met influximab om de 8 weken in vergelijking met placebo. Bovendien werden een daling van het corticosteroidengebruik en een verbetering van kwaliteit van leven waargenomen.

Colitis ulcerosa bij volwassenen

De veiligheid en werkzaamheid van influximab werden bepaald in twee (ACT 1 en ACT 2) gerandomiseerde, dubbelblinde, placebogecontroleerde klinische onderzoeken bij volwassen patiënten met matig tot ernstig actieve colitis ulcerosa (Mayo-score 6 tot 12; Endoscopie-subscore ≥ 2) die

onvoldoende reageerden op conventionele therapieën [orale corticosteroiden, aminosalicylaten en/of immunomodulatoren (6-MP, AZA)]. Gelijktijdige stabiele doses orale aminosalicylaten, corticosteroiden en/of immunomodulatoren werden toegestaan. In beide onderzoeken werden patiënten gerandomiseerd aan een groep met placebo, met 5 mg/kg infliximab of met 10 mg/kg infliximab in week 0, 2, 6, 14 en 22, en in ACT 1 in week 30, 38 en 46. Geleidelijke afname van corticosteroiden werd toegestaan na week 8.

Tabel 8
Effecten op klinische respons, klinische remissie en mucosale genezing in week 8 en 30.
Gecombineerde gegevens uit ACT 1 & 2.

	Placebo	Infliximab		
		5 mg/kg	10 mg/kg	Gecombineerd
Gerandomiseerde patiënten	244	242	242	484
Percentage patiënten met een klinische respons en aanhoudende klinische respons				
Klinische respons in week 8 ^a	33,2%	66,9%	65,3%	66,1%
Klinische respons in week 30 ^a	27,9%	49,6%	55,4%	52,5%
Aanhoudende respons (klinische respons in zowel week 8 als week 30) ^a	19,3%	45,0%	49,6%	47,3%
Percentage patiënten met klinische remissie en aanhoudende remissie				
Klinische remissie in week 8 ^a	10,2%	36,4%	29,8%	33,1%
Klinische remissie in week 30 ^a	13,1%	29,8%	36,4%	33,1%
Aanhoudende remissie (in remissie in zowel week 8 als week 30) ^a	5,3%	19,0%	24,4%	21,7%
Percentage patiënten met mucosale genezing				
Mucosale genezing in week 8 ^a	32,4%	61,2%	60,3%	60,7%
Mucosale genezing in week 30 ^a	27,5%	48,3%	52,9%	50,6%

^a p < 0,001, voor elke groep die behandeld werd met infliximab vs. placebo.

De werkzaamheid van infliximab tot en met week 54 werd bepaald tijdens het ACT 1-onderzoek. Na 54 weken vertoonde 44,9% van de patiënten uit de gecombineerde groep met de behandeling met infliximab een klinische respons in vergelijking met 19,8% in de groep met de behandeling met placebo (p<0,001). Klinische remissie en mucosale genezing kwamen voor bij een grotere proportie patiënten uit de gecombineerde groep met de behandeling met infliximab vergeleken met de groep met de behandeling met placebo in week 54 (34,6% vs. 16,5%, p<0,001 en 46,1% vs. 18,2%, p<0,001, respectievelijk). De proportie patiënten met aanhoudende respons en aanhoudende remissie in week 54 was groter bij de gecombineerde groep met de behandeling met infliximab dan bij de groep met de behandeling met placebo (37,9% vs. 14,0%, p<0,001; en 20,2% vs. 6,6%, p<0,001, respectievelijk).

Een grotere proportie patiënten uit de gecombineerde groep met de behandeling met infliximab was in staat de behandeling met corticosteroiden stop te zetten terwijl ze in klinische remissie bleven in vergelijking met de groep met de behandeling met placebo zowel in week 30 (22,3% vs. 7,2%, p<0,001, samengevoegde ACT 1- en ACT 2-gegevens) als in week 54 (21,0% vs. 8,9%, p=0,022, ACT 1-gegevens).

De analyse van de samengevoegde gegevens uit de ACT 1- en ACT 2-onderzoeken en aanvullingen daarop, geanalyseerd vanaf de uitgangssituatie tot en met 54 weken, toonde een vermindering van aan colitis ulcerosa gerelateerde ziekenhuisopnamen en operatieve ingrepen met de behandeling met infliximab. Het aantal aan colitis ulcerosa gerelateerde ziekenhuisopnamen was significant lager bij de behandelingsgroepen die 5 en 10 mg/kg infliximab kregen dan bij de placebogroep (gemiddeld aantal ziekenhuisopnamen per 100 patiëntjaren: 21 en 19 vs. 40 in de placebogroep, respectievelijk p=0,019

en $p=0,007$). Het aantal aan colitis ulcerosa gerelateerde operatieve ingrepen was ook lager bij de behandelingsgroepen die 5 en 10 mg/kg infliximab kregen dan bij de placebogroep (gemiddeld aantal operatieve ingrepen per 100 patiëntjaren: 22 en 19 vs. 34, respectievelijk $p=0,145$ en $p=0,022$).

De proportie patiënten die colectomie ondergingen op enig tijdstip binnen de 54 weken na de eerste infusie van de onderzoeksstof werd verzameld en samengevoegd uit de ACT 1- en ACT 2-onderzoeken en aanvullingen daarop. Minder patiënten ondergingen een colectomie bij de groep die 5 mg/kg infliximab (28/242 of 11,6% [N.S.]) kreeg en de groep die 10 mg/kg infliximab (18/242 of 7,4% [$p=0,011$]) kreeg dan bij de placebogroep (36/244; 14,8%).

De vermindering in incidentie van colectomie werd eveneens onderzocht in een ander gerandomiseerd, dubbelblind onderzoek (C0168Y06) bij in het ziekenhuis opgenomen patiënten ($n=45$) met matige tot ernstig actieve colitis ulcerosa die niet reageerden op i.v. corticosteroiden en die daardoor een hoger risico op colectomie liepen. Significant minder colectomieën kwamen voor binnen 3 maanden na de onderzoeksinfusie bij patiënten die een enkelvoudige dosis van 5 mg/kg infliximab kregen in vergelijking met patiënten die placebo kregen (respectievelijk 29,2% vs. 66,7%, $p=0,017$).

In ACT 1 en ACT 2 verbeterde infliximab de kwaliteit van leven, bevestigd door statistisch significante verbetering van een ziektespecifieke maat, IBDQ, en door verbetering van de generische 36-item Short Form Survey SF-36.

Spondylitis ankylosans bij volwassenen

Werkzaamheid en veiligheid van infliximab werden bestudeerd in twee dubbelblinde placebogecontroleerde multicenteronderzoeken bij patiënten met actieve spondylitis ankylosans (Bath Ankylosing Spondylitis Disease Activity Index [BASDAI]-score ≥ 4 en spinale pijn ≥ 4 op een schaal van 1-10).

In het eerste onderzoek (P01522), met een dubbelblinde fase van 3 maanden, kregen 70 patiënten 5 mg/kg infliximab of placebo toegediend in week 0, 2 en 6 (35 patiënten in elke groep). In week 12 werd de placebogroep overgeschakeld op 5 mg/kg infliximab om de 6 weken tot week 54. Na het eerste jaar van het onderzoek gingen 53 patiënten verder in een open-label verlenging tot week 102.

Tijdens het tweede klinische onderzoek (ASSERT) werden 279 patiënten gerandomiseerd aan placebo (Groep 1, $n=78$) of 5 mg/kg infliximab (Groep 2, $n=201$) in week 0, 2 en 6 en om de 6 weken tot week 24. Daarna gingen alle patiënten verder met infliximab, om de 6 weken tot week 96. Groep 1 kreeg 5 mg/kg infliximab. In Groep 2 kregen patiënten die een BASDAI-score ≥ 3 hadden tijdens 2 opeenvolgende bezoeken, vanaf de infusie in week 36, 7,5 mg/kg infliximab om de 6 weken tot en met week 96.

In ASSERT werd al in week 2 verbetering van klachten en symptomen waargenomen. In week 24 was het aantal ASAS 20-responders 15/78 (19%) in de placebogroep, en 123/201 (61%) in de 5 mg/kg infliximabgroep ($p<0,001$). Er waren 95 patiënten van groep 2 die verder gingen met 5 mg/kg om de 6 weken. In week 102 waren 80 patiënten nog steeds in behandeling met infliximab, en 71 (89%) van hen waren ASAS 20-responders.

In P01522 werd ook al in week 2 verbetering van klachten en symptomen waargenomen. In week 12 was het aantal BASDAI 50-responders 3/35 (9%) in de placebogroep, en 20/35 (57%) in de 5 mg/kg groep ($p<0,01$). Er waren 53 patiënten die verder gingen met 5 mg/kg om de 6 weken. In week 102 waren 49 patiënten nog steeds in behandeling met infliximab, en 30 (61%) van hen waren BASDAI 50-responders.

In beide onderzoeken waren het fysiek functioneren en de kwaliteit van leven zoals gemeten aan de hand van de BASFI en de score voor de fysieke component van de SF-36, ook significant verbeterd.

Arthritis psoriatica bij volwassenen

Werkzaamheid en veiligheid werden bestudeerd in twee dubbelblinde placebogecontroleerde multicenteronderzoeken bij patiënten met actieve arthritis psoriatica.

Tijdens het eerste klinische onderzoek (IMPACT) werden werkzaamheid en veiligheid van infliximab bestudeerd bij 104 patiënten met actieve polyarticulaire arthritis psoriatica. Tijdens de dubbelblinde fase van 16 weken kregen de patiënten ofwel 5 mg/kg infliximab ofwel placebo toegediend in week 0, 2, 6 en 14 (52 patiënten in elke groep). Vanaf week 16 werd de placebogroep overgeschakeld op infliximab en kregen alle patiënten vervolgens 5 mg/kg infliximab toegediend om de 8 weken tot week 46. Na het eerste jaar van het onderzoek gingen 78 patiënten verder in een open-label verlenging tot week 98.

Tijdens het tweede klinische onderzoek (IMPACT 2) werden werkzaamheid en veiligheid van infliximab bestudeerd bij 200 patiënten met actieve arthritis psoriatica (≥ 5 opgezwollen gewrichten en ≥ 5 pijnlijke gewrichten). Zesenvertig procent van de patiënten ging verder met stabiele doses methotrexaat (≤ 25 mg/week). Tijdens de dubbelblinde fase van 24 weken kregen de patiënten 5 mg/kg infliximab of placebo toegediend in week 0, 2, 6, 14 en 22 (100 patiënten in elke groep). In week 16 werden 47 patiënten uit de placebogroep met $< 10\%$ verbetering ten opzichte van de uitgangssituatie van zowel aantallen gezwollen als pijnlijke gewrichten overgeschakeld op inductietherapie met infliximab (*early escape*). In week 24 schakelden alle met placebo behandelde patiënten over op inductietherapie met infliximab. Dosering werd voor alle patiënten aangehouden tot week 46.

De belangrijkste resultaten met betrekking tot de werkzaamheid voor IMPACT en IMPACT 2 worden weergegeven in Tabel 9 hieronder:

Tabel 9
Effecten op ACR en PASI in IMPACT en IMPACT 2

	IMPACT			IMPACT 2*		
	Placebo (week 16)	Infliximab (week 16)	Infliximab (week 98)	Placebo (week 24)	Infliximab (week 24)	Infliximab (week 54)
Gerandomiseerde patiënten	52	52	N/A ^a	100	100	100
ACR-respons (% patiënten)						
N	52	52	78	100	100	100
ACR20-respons*	5 (10%)	34 (65%)	48 (62%)	16 (16%)	54 (54%)	53 (53%)
ACR50-respons*	0 (0%)	24 (46%)	35 (45%)	4 (4%)	41 (41%)	33 (33%)
ACR70-respons*	0 (0%)	15 (29%)	27 (35%)	2 (2%)	27 (27%)	20 (20%)
PASI-respons (% patiënten) ^b						
N				87	83	82
PASI75-respons**				1 (1%)	50 (60%)	40 (48,8%)

* ITT-analyse waarbij patiënten met ontbrekende gegevens werden geïnccludeerd als niet-responders.

a Week 98-gegevens voor IMPACT includeren gecombineerde placebo crossover en infliximab-patiënten die opgenomen werden in de open-label verlenging.

b Gebaseerd op patiënten met PASI $> 2,5$ in de uitgangssituatie voor IMPACT, en patiënten met $> 3\%$ BSA betrokkenheid van psoriasis van de huid in de uitgangssituatie voor IMPACT 2.

** PASI 75-

respons voor IMPACT niet geïnccludeerd vanwege lage N; $p < 0,001$ voor infliximab vs. placebo in week 24 voor IMPACT 2.

Bij IMPACT en IMPACT 2 werden klinische responsen waargenomen vanaf week 2 die werden aangehouden tot en met respectievelijk week 98 en week 54. Werkzaamheid werd aangetoond met of zonder gelijktijdig gebruik van methotrexaat. Dalingen in de parameters van de perifere activiteit eigen aan arthritis psoriatica (zoals het aantal gezwollen gewrichten, het aantal pijnlijke/gevoelige gewrichten, dactylitis en de aanwezigheid van enthesopathie) werden waargenomen bij de met infliximab behandelde patiënten.

Radiografische veranderingen werden geëvalueerd tijdens IMPACT 2. Röntgenfoto's van handen en voeten werden verzameld in de uitgangssituatie en in de weken 24 en 54. De behandeling met infliximab verminderde de snelheid van progressie van perifere gewrichtsbeschadiging in vergelijking met de behandeling met placebo op het primaire eindpunt van week 24, zoals gemeten aan de hand van verandering ten opzichte van de uitgangssituatie van de totale gewijzigde vdH-S-score (gemiddelde \pm SD-score was $0,82 \pm 2,62$ bij de placebogroep in vergelijking met $-0,70 \pm 2,53$ bij de infliximabgroep; $p < 0,001$). Bij de infliximabgroep bleef de gemiddelde verandering van de totale gewijzigde vdH-S-score beneden 0 op het week 54-tijdpunt.

De met infliximab behandelde patiënten vertoonden een significante verbetering van het fysiek functioneren zoals beoordeeld met HAQ. Significante verbeteringen in de gezondheidsgerelateerde kwaliteit van leven werden eveneens aangetoond zoals gemeten aan de hand van de samengevatte scores voor de fysieke en mentale component van de SF-36 in IMPACT 2.

Psoriasis bij volwassenen

De werkzaamheid van infliximab werd bestudeerd in twee gerandomiseerde, dubbelblinde multicenteronderzoeken: SPIRIT en EXPRESS. Patiënten uit beide onderzoeken hadden plaque psoriasis (Body Surface Area [BSA] $\geq 10\%$ en Psoriasis Area and Severity Index [PASI] score ≥ 12). Het primaire eindpunt in beide onderzoeken was het percentage patiënten dat in week 10 $\geq 75\%$ verbetering bereikte in PASI ten opzichte van de uitgangssituatie.

SPIRIT evalueerde de werkzaamheid van inductietherapie met infliximab bij 249 patiënten met plaque psoriasis die voordien PUVA of een systemische behandeling hadden gekregen. De patiënten kregen infusies van 3 of 5 mg/kg infliximab of placebo in week 0, 2 en 6. Patiënten met een PGA [*Physician Global Assessment*]-score van ≥ 3 kwamen in aanmerking voor een extra infusie van dezelfde behandeling in week 26.

In het SPIRIT-onderzoek bedroeg de proportie patiënten die PASI 75 bereikten in week 10 71,7% bij de groep die 3 mg/kg infliximab kreeg, 87,9% bij de groep die 5 mg/kg infliximab kreeg en 5,9% bij de placebogroep ($p < 0,001$). In week 26, twintig weken na de laatste inductiedosis, was 30% van de patiënten uit de 5 mg/kg groep en 13,8% van de patiënten uit de 3 mg/kg groep PASI 75-responders. Tussen week 6 en 26, keerden de symptomen van psoriasis geleidelijk terug met een mediane tijd tot ziekterecidief van > 20 weken. Er werd geen rebound waargenomen.

Het EXPRESS-onderzoek evalueerde de werkzaamheid van inductie- en onderhoudstherapie met infliximab bij 378 patiënten met plaque psoriasis. De patiënten kregen infusies van 5 mg/kg infliximab of placebo in week 0, 2 en 6, gevolgd door een onderhoudstherapie om de 8 weken tot en met week 22 bij de placebogroep en tot en met week 46 bij de infliximabgroep. In week 24 schakelde de placebogroep over op een inductietherapie met infliximab (5 mg/kg), gevolgd door een onderhoudstherapie met infliximab (5 mg/kg). Nagelpsoriasis werd beoordeeld aan de hand van de Nail Psoriasis Severity Index (NAPSI). 71,4% van de patiënten kregen voorafgaande therapie met PUVA, methotrexaat, ciclosporine of acitretine, hoewel ze niet noodzakelijkerwijs therapieresistent waren. De belangrijkste resultaten worden weergegeven in Tabel 10. Bij de met infliximab behandelde patiënten waren significante PASI 50-responsen duidelijk te zien bij het eerste bezoek (week 2) en PASI 75-responsen bij het tweede bezoek (week 6). De werkzaamheid was gelijk in de subgroep van patiënten die blootgesteld waren aan voorafgaande systemische therapieën in vergelijking met de totale onderzoekspopulatie.

Tabel 10
Samenvatting van PASI-respons, PGA-respons en het percentage patiënten met alle nagels schoon in week 10, 24 en 50. EXPRESS

	Placebo → Infliximab 5 mg/kg (in week 24)	Infliximab 5 mg/kg
week 10		
N	77	301
≥ 90% verbetering	1 (1,3%)	172 (57,1%) ^a
≥ 75% verbetering	2 (2,6%)	242 (80,4%) ^a
≥ 50% verbetering	6 (7,8%)	274 (91,0%)
PGA van schoon (0) of minimaal (1)	3 (3,9%)	242 (82,9%) ^{ab}
PGA van schoon (0), minimaal (1) of mild (2)	14 (18,2%)	275 (94,2%) ^{ab}
week 24		
N	77	276
≥ 90% verbetering	1 (1,3%)	161 (58,3%) ^a
≥ 75% verbetering	3 (3,9%)	227 (82,2%) ^a
≥ 50% verbetering	5 (6,5%)	248 (89,9%)
PGA van schoon (0) of minimaal (1)	2 (2,6%)	203 (73,6%) ^a
PGA van schoon (0), minimaal (1) of mild (2)	15 (19,5%)	246 (89,1%) ^a
week 50		
N	68	281
≥ 90% verbetering	34 (50,0%)	127 (45,2%)
≥ 75% verbetering	52 (76,5%)	170 (60,5%)
≥ 50% verbetering	61 (89,7%)	193 (68,7%)
PGA van schoon (0) of minimaal (1)	46 (67,6%)	149 (53,0%)
PGA van schoon (0), minimaal (1) of mild (2)	59 (86,8%)	189 (67,3%)
Alle nagels schoon^c		
Week 10	1/65 (1,5%)	16/235 (6,8%)
Week 24	3/65 (4,6%)	58/223 (26,0%) ^a
Week 50	27/64 (42,2%)	92/226 (40,7%)

a $p < 0,001$, voor elke behandelingsgroep met infliximab vs. controlegroep.

b $n = 292$.

c

Analyse was gebaseerd op patiënten met nagelsoriasis in de uitgangssituatie (81,8% van de patiënten). Gemiddelde NAPS-scores in de uitgangssituatie waren 4,6 en 4,3 bij de infliximab- en placebogroep.

Significante verbeteringen ten opzichte van de uitgangssituatie werden aangetoond in DLQI ($p < 0,001$) en de scores voor de fysieke en mentale component van de SF-36 ($p < 0,001$ voor elke componentvergelijking).

Pediatrische patiënten

Ziekte van Crohn bij pediatrische patiënten (6 - 17 jaar)

Tijdens het REACH-onderzoek kregen 112 patiënten (6 - 17 jaar, mediane leeftijd 13,0 jaar) met matige tot ernstige, actieve ziekte van Crohn (mediane pediatrische CDAI van 40) en die niet voldoende reageerden op conventionele therapieën, 5 mg/kg infliximab in week 0, 2 en 6. Alle patiënten dienden een stabiele dosis van 6-MP, AZA of MTX te gebruiken (35% kreeg ook corticosteroiden in de uitgangssituatie). Patiënten die in week 10 door de onderzoeker als klinische

responders werden beoordeeld, werden gerandomiseerd en kregen 5 mg/kg infliximab in de vorm van een q8 of q12 weken onderhoudstherapie. Als de respons verdween tijdens de onderhoudstherapie, werd overschakeling op een hogere dosis (10 mg/kg) en/of een korter doseringsinterval (q8 weken) toegestaan. Tweeëndertig (32) evalueerbare pediatrische patiënten schakelden over (9 patiënten in de onderhoudsgroep van q8 weken en 23 patiënten in de onderhoudsgroep van q12 weken).

Vierentwintig van deze patiënten (75,0%) bereikten opnieuw klinische respons na het overschakelen. De proportie patiënten in klinische respons in week 10 was 88,4% (99/112). De proportie patiënten die klinische remissie bereikten in week 10 was 58,9% (66/112).

In week 30 was de proportie patiënten in klinische remissie hoger bij de q8 weken onderhoudsgroep (59,6%, 31/52) dan bij de q12 weken onderhoudsgroep (35,3%, 18/51; $p=0,013$). In week 54 waren de cijfers 55,8% (29/52) en 23,5% (12/51) in respectievelijk de q8 weken en q12 weken onderhoudsgroepen ($p<0,001$).

Gegevens over fistels werden afgeleid van de PCDAI-scores. Van de 22 patiënten die fistels hadden in de uitgangssituatie vertoonden 63,6% (14/22), 59,1% (13/22) en 68,2% (15/22) een volledige fistelrespons in respectievelijk week 10, 30 en 54, in de gecombineerde q8 weken en q12 weken onderhoudsgroepen.

Bovendien werden statistisch en klinisch significante verbeteringen van de kwaliteit van leven en lichaamslengte, alsmede een significante vermindering van het corticosteroidengebruik, waargenomen ten opzichte van de uitgangssituatie.

Colitis ulcerosa bij pediatrische patiënten (6-17 jaar)

De veiligheid en werkzaamheid van infliximab zijn beoordeeld in een gerandomiseerd, open-label klinisch multicenteronderzoek met parallelgroepen (C0168T72) bij 60 pediatrische patiënten van 6-17 jaar (mediane leeftijd 14,5 jaar) met matig tot ernstig actieve colitis ulcerosa (Mayo-score 6 tot 12; endoscopische subscore ≥ 2) die onvoldoende reageerden op conventionele therapie. Bij baseline kreeg 53% van de patiënten behandeling met immunomodulatoren (6-MP, AZA en/of MTX) en 62% van de patiënten kreeg corticosteroiden. Na week 0 was stopzetting van de immunomodulatoren en afbouw van de corticosteroiden toegestaan.

Alle patiënten kregen een inductiebehandeling van 5 mg/kg infliximab in de weken 0, 2, en 6. Patiënten die in week 8 niet op infliximab hadden gereageerd ($n=15$), kregen geen geneesmiddel meer en kwamen terug voor veiligheidscontrole. In week 8 werden 45 patiënten gerandomiseerd; zij kregen 5 mg/kg infliximab als onderhoudsbehandeling, hetzij om de 8 weken (q8) of om de 12 weken (q12).

De proportie patiënten met een klinische respons in week 8 was 73,3% (44/60). De klinische respons in week 8 was vergelijkbaar voor patiënten met en zonder gelijktijdig gebruik van immunomodulatoren bij baseline. Klinische remissie in week 8 was 33,3% (17/51), gemeten aan de hand van de Paediatric Ulcerative Colitis Activity Index (PUCAI)-score.

In week 54 was de proportie patiënten in klinische remissie, gemeten op basis van de PUCAI-score 38% (8/21) in de groep van de q8 weken onderhoudsbehandeling en 18% (4/22) in de groep van de q12 weken onderhoudsbehandeling. Voor patiënten die corticosteroiden bij baseline kregen was de proportie patiënten in remissie en die in week 54 geen corticosteroiden kregen 38,5% (5/13) voor de groep van de q8 weken onderhoudsbehandeling en 0% (0/13) voor de groep van de q12 weken onderhoudsbehandeling.

In dit onderzoek waren er meer patiënten in de leeftijdsgroep 12-17 jaar dan in de leeftijdsgroep 6-11 jaar (45/60 vs. 15/60). Hoewel het aantal patiënten in elke subgroep te klein is om definitieve conclusies te trekken over het effect van leeftijd, was er in de jongere leeftijdsgroep een groter aantal patiënten bij wie de dosis werd verhoogd of bij wie behandeling werd stopgezet wegens onvoldoende werkzaamheid.

Overige pediatrische indicaties

Het Europees Geneesmiddelenbureau heeft besloten af te zien van de verplichting voor de fabrikant om de resultaten in te dienen van onderzoek met het referentiegeneesmiddel dat infliximab bevat in

alle subgroepen van pediatrische patiënten met reumatoïde artritis, juveniele idiopathische artritis, arthritis psoriatica, spondylitis ankylosans, psoriasis en de ziekte van Crohn (zie rubriek 4.2 voor informatie over pediatrisch gebruik).

5.2 Farmacokinetische eigenschappen

Eenmalige intraveneuze infusie van 1, 3, 5, 10 of 20 mg/kg infliximab leidde tot een dosisproportionele vermeerdering van de maximale serumconcentratie (C_{max}) en het gebied onder de concentratie/tijdcurve (AUC). Het steady state distributievolume (mediaan V_d van 3,0 tot 4,1 liter) was onafhankelijk van de toegediende dosis en gaf aan dat infliximab voornamelijk verdeeld wordt binnen het vaatstelsel. Er werd geen tijdsafhankelijkheid van de farmacokinetiek waargenomen. De eliminatiewegen van infliximab werden niet bepaald. Er werd geen ongewijzigd infliximab in de urine gevonden. Er werden geen belangrijke leeftijds- of gewichtsgelateerde verschillen waargenomen in klaring of distributievolume bij patiënten met reumatoïde artritis. De farmacokinetiek van infliximab bij oudere patiënten werd niet bestudeerd. Er werden geen onderzoeken uitgevoerd bij patiënten met lever- of nieraandoeningen.

Bij eenmalige doses van 3, 5 of 10 mg/kg waren de mediane waarden van C_{max} respectievelijk 77, 118 en 277 microgram/ml. De mediane terminale halfwaardetijd met deze doses varieerde van 8 tot 9,5 dagen. Bij de meeste patiënten kon infliximab in het serum opgespoord worden gedurende ten minste 8 weken na de aanbevolen eenmalige dosis van 5 mg/kg voor de behandeling van de ziekte van Crohn en na de onderhoudsdosis van 3 mg/kg om de 8 weken voor reumatoïde artritis.

Herhaalde toediening van infliximab (5 mg/kg in week 0, 2 en 6 in geval van fistelvorming bij de ziekte van Crohn, 3 of 10 mg/kg om de 4 of 8 weken bij reumatoïde artritis) resulteerde in een lichte accumulatie van infliximab in het serum na de tweede dosis. Er werd geen andere klinisch relevante accumulatie waargenomen. Bij de meeste patiënten met fistelvorming bij de ziekte van Crohn kon infliximab 12 weken lang opgespoord worden in het serum (bereik 4-28 weken) na toediening van de kuur.

Pediatrische patiënten

Een analyse van de farmacokinetiek op populatieniveau gebaseerd op gegevens verkregen van patiënten met colitis ulcerosa (N=60), de ziekte van Crohn (N=112), juveniele reumatoïde artritis (N=117) en de ziekte van Kawasaki (N=16) met een totale leeftijdsspreiding van 2 maanden tot 17 jaar, gaf aan dat de blootstelling aan infliximab op non-lineaire wijze afhankelijk was van het lichaamsgewicht. Na toediening om de 8 weken van 5 mg/kg infliximab, was de voorspelde mediane steady-state blootstelling aan infliximab (oppervlakte onder de concentratie-tijdcurve bij steady state, AUC_{ss}) bij pediatrische patiënten in de leeftijd van 6-17 jaar ongeveer 20% lager dan de voorspelde mediane steady-state blootstelling bij volwassenen. De mediane AUC_{ss} bij pediatrische patiënten in de leeftijd van 2 jaar tot minder dan 6 jaar was volgens de voorspelling ongeveer 40% lager dan in volwassenen, hoewel het aantal patiënten waarop deze schatting is gebaseerd, beperkt is.

5.3 Gegevens uit het preklinisch veiligheidsonderzoek

Infliximab vertoont geen kruisreactie met TNF_α van andere species dan mensen en chimpansees. Daarom zijn de conventionele preklinische veiligheidsgegevens van infliximab beperkt. In een toxiciteitsonderzoek naar de ontwikkeling dat uitgevoerd werd op muizen met een analoge antistof, die de functionele activiteit van muis- TNF_α selectief remt, was er geen indicatie van maternale toxiciteit, van embryotoxiciteit of van teratogeniteit. Tijdens onderzoek naar fertiliteit en de algemene reproductiefunctie nam het aantal zwangere muizen af na toediening van dezelfde analoge antistof. Het is niet bekend of dat te wijten was aan effecten op de mannelijke en/of de vrouwelijke muizen. In een 6 maanden durend onderzoek naar toxiciteit na herhaalde toediening aan muizen, met dezelfde analoge antistof tegen muis- TNF_α , werden er bij enkele behandelde mannelijke muizen kristallijne afzettingen op het kapsel van de ooglens waargenomen. Men heeft geen specifieke oftalmologische onderzoeken gedaan bij patiënten om het belang van deze bevindingen bij mensen na te gaan.

Er werden geen lange-termijnonderzoeken uitgevoerd om het carcinogene vermogen van infliximab te bepalen. Onderzoeken bij muizen die een tekort aan TNF α hadden, toonden geen toename van tumoren bij provocatie met bekende tumorinitiators en/of -promotors aan.

6. FARMACEUTISCHE GEGEVENS

6.1 Lijst van hulpstoffen

Sucrose
Polysorbaat 80
Natriumdiwaterstoffosfaat-monohydraat
Dinatriumfosfaat-dihydraat

6.2 Gevallen van onverenigbaarheid

Bij gebrek aan onderzoek naar onverenigbaarheden, mag dit geneesmiddel niet met andere geneesmiddelen gemengd worden.

6.3 Houdbaarheid

Vóór reconstitutie:

5 jaar bij 2 °C–8 °C.

Remsima kan bewaard worden bij een temperatuur van maximaal 25 °C gedurende een enkele periode van maximaal 6 maanden, maar mag daarbij de oorspronkelijke houdbaarheidsdatum niet overschrijden. De nieuwe houdbaarheidsdatum moet op de doos genoteerd worden. Nadat het uit de gekoelde opslag gehaald is, mag Remsima niet meer in een gekoelde opslag teruggeplaatst worden.

Na reconstitutie:

De chemische en fysische stabiliteit tijdens gebruik van de gereconstitueerde oplossing is aangetoond voor een duur van 24 uur bij 25 °C. Vanuit microbiologisch standpunt moet het product zo vlug mogelijk worden gebruikt, zeker binnen 3 uur na reconstitutie en verdunning. Als het niet onmiddellijk wordt gebruikt, is de gebruiker verantwoordelijk voor de bewaartijden tijdens gebruik en de condities voorafgaand aan het gebruik en mag de bewaartijd niet meer dan 24 uur bedragen bij 2 °C tot 8 °C.

6.4 Speciale voorzorgsmaatregelen bij bewaren

Bewaren in de koelkast (2 °C-8 °C).

Voor de bewaarcondities van het geneesmiddel vóór reconstitutie bij maximaal 25 °C, zie rubriek 6.3.

Voor de bewaarcondities van het geneesmiddel na reconstitutie, zie rubriek 6.3.

6.5 Aard en inhoud van de verpakking

Type 1 glazen injectieflacon met een (butyl)rubberen stop en een aluminium verzegeling met flip-off dop.

Remsima is verkrijgbaar in een verpakking met 1, 2, 3, 4 of 5 injectieflacons.

Niet alle genoemde verpakkingsgrootten worden in de handel gebracht.

6.6 Speciale voorzorgsmaatregelen voor het verwijderen en andere instructies

1. De dosis en het benodigde aantal injectieflacons Remsima moeten worden berekend. Iedere injectieflacon Remsima bevat 100 mg infliximab. Het benodigde totale volume van gereconstitueerde Remsima-oplossing moet worden berekend.
2. Iedere injectieflacon Remsima moet met 10 ml water voor injecties worden gereconstitueerd onder aseptische omstandigheden. Hierbij moet een injectiespuit met een 21-gauge (0,8 mm) naald of kleiner worden gebruikt. De flip-off-dop van de injectieflacon moet worden verwijderd en de bovenzijde moet met een doekje met 70% alcohol worden ontsmet. De injectienaald moet door het midden van de rubberen stop in de injectieflacon worden gestoken en de stroom water voor injecties moet langs de glazen wand van de injectieflacon worden gericht. De oplossing moet voorzichtig worden rondgedraaid door de injectieflacon te draaien zodat het poeder oplost. Langdurig of krachtig bewegen, moet worden vermeden. **DE INJECTIEFLACON MAG NIET WORDEN GESCHUD.** Schuimen bij reconstitutie van de oplossing kan voorkomen. De gereconstitueerde oplossing moet 5 minuten blijven staan. De oplossing moet kleurloos tot lichtgeel en opaalachtig zijn. De oplossing kan een aantal kleine doorschijnende deeltjes bevatten, aangezien infliximab een eiwit is. De oplossing mag niet worden gebruikt wanneer u ondoorzichtige deeltjes, verkleuring of andere vreemde deeltjes ziet.
3. Het benodigde volume van de gereconstitueerde dosis Remsima-oplossing moet worden verdund tot 250 ml met 9 mg/ml (0,9%) natriumchlorideoplossing voor infusie. Verdun de gereconstitueerde Remsima-oplossing niet met een ander verdunningsmiddel. De verdunning kan verkregen gedaan worden door een volume van de 9 mg/ml (0,9%) natriumchlorideoplossing voor infusie uit de 250 ml glazen fles of infuuszak te halen, gelijk aan het volume van de gereconstitueerde Remsima. Het benodigde volume van gereconstitueerde Remsima-oplossing moet langzaam worden toegevoegd aan de 250 ml infuusfles of -zak en moet voorzichtig worden gemengd.
4. De infuusoplossing moet over een periode van niet minder dan de aanbevolen infusietijd worden toegediend (zie rubriek 4.2). Alleen een infuusset met een in-line, steriel, niet-pyrogeen filter met een lage eiwitbinding (poriegrootte 1,2 micrometer of minder) mag worden gebruikt. Aangezien er geen conserveringsmiddelen aanwezig zijn, wordt het aanbevolen om de toediening van de oplossing voor infusie zo spoedig mogelijk te laten starten en zeker binnen 3 uur na reconstitutie en verdunning. Als de reconstitutie en verdunning aseptisch uitgevoerd worden, kan Remsima-oplossing voor infusie binnen 24 uur gebruikt worden op voorwaarde dat hij bij 2 °C tot 8 °C bewaard wordt. Een resterende oplossing voor infusie mag niet worden bewaard voor hergebruik.
5. Remsima moet vóór toediening visueel worden geïnspecteerd op deeltjes of verkleuring. Als er ondoorzichtige deeltjes, verkleuring of vreemde deeltjes te zien zijn, mag de oplossing niet worden gebruikt.
6. Al het ongebruikte geneesmiddel of afvalmateriaal dient te worden vernietigd overeenkomstig lokale voorschriften.

7. HOUDER VAN DE VERGUNNING VOOR HET IN DE HANDEL BRENGEN

Celltrion Healthcare Hungary Kft.
1062 Budapest
Váci út 1-3. WestEnd Office Building B torony
Hongarije

8. NUMMER(S) VAN DE VERGUNNING VOOR HET IN DE HANDEL BRENGEN

EU/1/13/853/001

EU/1/13/853/002

EU/1/13/853/003

EU/1/13/853/004

EU/1/13/853/005

9. DATUM VAN EERSTE VERLENING VAN DE VERGUNNING/VERLENGING VAN DE VERGUNNING

Datum van eerste verlening van de vergunning: 10 september 2013

10. DATUM VAN HERZIENING VAN DE TEKST

Gedetailleerde informatie over dit geneesmiddel is beschikbaar op de website van het Europees Geneesmiddelenbureau <http://www.ema.europa.eu>.

BIJLAGE II

- A. FABRIKANT VAN DE BIOLOGISCH WERKZAME STOF EN FABRIKANT VERANTWOORDELIJK VOOR VRIJGIFTE**
- B. VOORWAARDEN OF BEPERKINGEN TEN AANZIEN VAN LEVERING EN GEBRUIK**
- C. ANDERE VOORWAARDEN EN EISEN DIE DOOR DE HOUDER VAN DE HANDELSVERGUNNING MOETEN WORDEN NAGEKOMEN**
- D. VOORWAARDEN OF BEPERKINGEN MET BETREKKING TOT EEN VEILIG EN DOELTREFFEND GEBRUIK VAN HET GENEESMIDDEL**

A. FABRIKANT VAN DE BIOLOGISCH WERKZAME STOF EN FABRIKANT VERANTWOORDELIJK VOOR VRIJGIFTE

Naam en adres van de fabrikant van de biologisch werkzame stof

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

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

Naam en adres van de fabrikant verantwoordelijk voor vrijgifte

Biotec Services International Ltd.
Biotec House, Central Park, Western Avenue
Bridgend Industrial Estate
Bridgend, CF31 3RT
Verenigd Koninkrijk

B. VOORWAARDEN OF BEPERKINGEN TEN AANZIEN VAN LEVERING EN GEBRUIK

Aan beperkt medisch voorschrift onderworpen geneesmiddel (zie bijlage I: Samenvatting van de Productkenmerken, rubriek 4.2).

C. ANDERE VOORWAARDEN EN EISEN DIE DOOR DE HOUDER VAN DE HANDELSVERGUNNING MOETEN WORDEN NAGEKOMEN

• **Periodieke veiligheidsverslagen**

De vereisten voor de indiening van periodieke veiligheidsverslagen worden vermeld in de lijst met Europese referentiedata (EURD-lijst), waarin voorzien wordt in artikel 107c, onder punt 7 van Richtlijn 2001/83/EG en eventuele hierop volgende aanpassingen gepubliceerd op het Europese webportaal voor geneesmiddelen.

D. VOORWAARDEN OF BEPERKINGEN MET BETREKKING TOT EEN VEILIG EN DOELTREFFEND GEBRUIK VAN HET GENEESMIDDEL

• **Risk Management Plan (RMP)**

De vergunninghouder voert de verplichte onderzoeken en maatregelen uit ten behoeve van de geneesmiddelenbewaking, zoals uitgewerkt in het overeengekomen RMP en weergegeven in module 1.8.2 van de handelsvergunning, en in eventuele daaropvolgende overeengekomen RMP-updates.

Een RMP-update wordt ingediend:

- op verzoek van het Europees Geneesmiddelenbureau:
- steeds wanneer het risicomanagementsysteem gewijzigd wordt, met name als gevolg van het beschikbaar komen van nieuwe informatie die kan leiden tot een belangrijke wijziging van de

bestaande verhouding tussen de voordelen en risico's of nadat een belangrijke mijlpaal (voor geneesmiddelenbewaking of voor beperking van de risico's tot een minimum) is bereikt.

- **Extra risicobeperkende maatregelen**

De houder van de vergunning voor het in de handel brengen zal een educatief programma voor Remsima uitvoeren om te verzekeren dat artsen van wie verwacht wordt dat zij Remsima voorschrijven/gebruiken, zich bewust zijn van:

- het risico op opportunistische infecties en tuberculose (tbc) bij patiënten die met Remsima worden behandeld.
- de noodzaak om het risico op tbc bij deze patiënten te evalueren alvorens ze te behandelen met Remsima.
- het risico op acute overgevoeligheidsreacties (waaronder anafylactische shock) en vertraagde overgevoeligheidsreacties.
- het risico op lymfoom, melanoom, Merkelcelcarcinoom en andere maligniteiten.
- het risico op gedissemineerde BCG-infectie na BCG-vaccinatie van zuigelingen tot 6 maanden die *in utero* zijn blootgesteld aan infliximab.
- de patiëntenwaarschuwingskaart, die moet worden gegeven aan patiënten die Remsima gebruiken.

Voorschrijvers van Remsima voor de ziekte van Crohn bij pediatrische patiënten en colitis ulcerosa bij pediatrische patiënten zullen bovendien gewezen worden op:

- het feit dat kinderen mogelijk een verhoogd risico lopen op het ontwikkelen van infecties en dat hun immunisaties bijgewerkt dienen te zijn.

BIJLAGE III
ETIKETTERING EN BIJSLUITER

A. ETIKETERING

GEGEVENS DIE OP DE BUITENVERPAKKING MOETEN WORDEN VERMELD

BUITENDOOS

1. NAAM VAN HET GENEESMIDDEL

Remsima 100 mg poeder voor concentraat voor oplossing voor infusie
Infliximab

2. GEHALTE AAN WERKZAME STOF(FEN)

Een injectieflacon bevat 100 mg infliximab.
Na reconstitutie bevat elke ml 10 mg infliximab.

3. LIJST VAN HULPSTOFFEN

Hulpstoffen: sucrose, polysorbaat 80, natriumdiwaterstoffosfaat-monohydraat en dinatriumfosfaat-dihydraat.

4. FARMACEUTISCHE VORM EN INHOUD

Poeder voor concentraat voor oplossing voor infusie.

1 injectieflacon 100 mg
2 injectieflacons 100 mg
3 injectieflacons 100 mg
4 injectieflacons 100 mg
5 injectieflacons 100 mg

5. WIJZE VAN GEBRUIK EN TOEDIENINGSWEG(EN)

Voor intraveneus gebruik na reconstitutie en verdunning.

Lees voor het gebruik de bijsluiter.

6. EEN SPECIALE WAARSCHUWING DAT HET GENEESMIDDEL BUITEN HET ZICHT EN BEREIK VAN KINDEREN DIENT TE WORDEN GEHOUDEN

Buiten het zicht en bereik van kinderen houden.

7. ANDERE SPECIALE WAARSCHUWING(EN), INDIEN NODIG

8. UITERSTE GEBRUIKSDATUM

EXP

EXP, indien niet gekoeld _____

9. BIJZONDERE VOORZORGSMAATREGELEN VOOR DE BEWARING

Bewaren in de koelkast.

Mag bij kamertemperatuur (maximaal 25 °C) bewaard worden gedurende een enkele periode van maximaal 6 maanden.

10. BIJZONDERE VOORZORGSMAATREGELEN VOOR HET VERWIJDEREN VAN NIET-GEBRUIKTE GENEESMIDDELEN OF DAARVAN AFGELEIDE AFVALSTOFFEN (INDIEN VAN TOEPASSING)

11. NAAM EN ADRES VAN DE HOUDER VAN DE VERGUNNING VOOR HET IN DE HANDEL BRENGEN

Celltrion Healthcare Hungary Kft.
1062 Budapest
Váci út 1-3. WestEnd Office Building B torony
Hongarije

12. NUMMER(S) VAN DE VERGUNNING VOOR HET IN DE HANDEL BRENGEN

EU/1/13/853/001
EU/1/13/853/002
EU/1/13/853/003
EU/1/13/853/004
EU/1/13/853/005

13. PARTIJNUMMER

Lot

14. ALGEMENE INDELING VOOR DE AFLEVERING

Geneesmiddel op medisch voorschrift.

15. INSTRUCTIES VOOR GEBRUIK

16. INFORMATIE IN BRAILLE

Remsima

17. UNIEK IDENTIFICATIEKENMERK - 2D MATRIXCODE

2D matrixcode met het unieke identificatiekenmerk.

18. UNIEK IDENTIFICATIEKENMERK - VOOR MENSEN LEESBARE GEGEVENS

PC:
SN:
NN:

GEGEVENS DIE IN IEDER GEVAL OP PRIMAIRE KLEINVERPAKKINGEN MOETEN WORDEN VERMELD

ETIKET INJECTIEFLACON

1. NAAM VAN HET GENEESMIDDEL EN DE TOEDIENINGWEG(EN)

Remsima 100 mg poeder voor concentraat voor oplossing voor infusie
Infliximab

IV

2. WIJZE VAN TOEDIENING

3. UITERSTE GEBRUIKSDATUM

EXP

4. PARTIJNUMMER

Lot

5. INHOUD UITGEDRUKT IN GEWICHT, VOLUME OF EENHEID

100 mg

6. OVERIGE

Remsima

Infliximab

Patiëntenwaarschuingskaart

Toon deze kaart aan alle artsen die bij uw behandeling betrokken zijn.

Deze kaart bevat belangrijke veiligheidsinformatie waarvan u op de hoogte moet zijn voor en tijdens de behandeling met Remsima.

Naam patiënt:

Naam arts:

Telefoonnummer arts:

Het is belangrijk dat u en uw arts de merknaam en lotnummer van uw geneesmiddel noteren.

Lees de bijsluiter van Remsima zorgvuldig voordat u met het gebruik van dit geneesmiddel begint.

Aanvangsdatum Remsima-behandeling:

Toedieningen:

Vraag uw arts de soort(en) en datum (data) van de laatste tuberculose (tbc)-controle(s) hieronder te noteren:

Onderzoek: Onderzoek:

Datum: Datum:

Uitslag: Uitslag:

Zorg ervoor dat u bij elk bezoek aan een zorgverlener ook een lijst meebrengt van alle andere medicijnen die u gebruikt.

Allergieënlijst:

Lijst van andere geneesmiddelen:

Infecties

Vóór de behandeling met Remsima

- Stel uw arts ervan op de hoogte als u een infectie heeft, ook als het er een van zeer geringe ernst is.
- Het is zeer belangrijk dat u uw arts vertelt of u ooit tuberculose (tbc) heeft gehad, en of u in nauw contact bent gekomen met iemand die tbc had. Uw arts zal u onderzoeken om vast te stellen of u tbc heeft. Vraag uw arts de soort(en) en datum (data) van de laatste tbc-controle(s) op de kaart te noteren.
- Stel uw arts ervan op de hoogte als u hepatitis-B heeft, of als u weet of vermoedt een drager van het hepatitis-B-virus te zijn.

Tijdens de behandeling met Remsima

- Stel uw arts er onmiddellijk van op de hoogte als u verschijnselen van infectie vertoont. Zulke verschijnselen kunnen zijn: koorts, vermoeidheid, (hardnekkig) hoesten, kortademigheid, gewichtsverlies, nachtelijk transpireren, diarree, wonden, gebitsproblemen, een brandend gevoel bij het urineren of 'griepachtige' verschijnselen.

Hartfalen

Vóór de behandeling met Remsima

- Stel uw arts ervan op de hoogte als u hartproblemen heeft, zoals een lichte vorm van hartfalen.

Tijdens de behandeling met Remsima

- Stel uw arts er onmiddellijk van op de hoogte als u verschijnselen van hartproblemen ervaart. Zulke verschijnselen kunnen zijn: kortademigheid, gezwollen voeten of veranderingen in uw hartslag.

Zwangerschap en vaccinaties

- Als u Remsima heeft gekregen terwijl u zwanger was, is het belangrijk dat u dit aan de arts van uw baby vertelt voordat uw baby een vaccin krijgt. Uw baby mag binnen 6 maanden na de geboorte geen "levend vaccin" krijgen, zoals BCG (gebruikt om tuberculose te voorkomen).

Bewaar deze kaart nog vier maanden nadat u uw dosis Remsima heeft gekregen of in geval van zwangerschap ten minste 6 maanden na de

	geboorte van uw baby. Er kunnen bijwerkingen optreden tot lang na uw laatste dosis.
--	---

B. BIJSLUITER

Bijsluiter: informatie voor de gebruiker

Remsima 100 mg poeder voor concentraat voor oplossing voor infusie Infliximab

▼ Dit geneesmiddel is onderworpen aan aanvullende monitoring. Daardoor kan snel nieuwe veiligheidsinformatie worden vastgesteld. U kunt hieraan bijdragen door melding te maken van alle bijwerkingen die u eventueel zou ervaren. Aan het einde van rubriek 4 leest u hoe u dat kunt doen.

Lees goed de hele bijsluiter voordat u dit geneesmiddel gaat gebruiken want er staat belangrijke informatie in voor u.

- Bewaar deze bijsluiter. Misschien heeft u hem later weer nodig.
- Uw arts zal u ook een patiëntenwaarschuwingskaart geven die belangrijke veiligheidsinformatie bevat, waarvan u op de hoogte moet zijn voor en tijdens uw behandeling met Remsima.
- Heeft u nog vragen? Neem dan contact op met uw arts.
- Geef dit geneesmiddel niet door aan anderen, want het is alleen aan u voorgeschreven. Het kan schadelijk zijn voor anderen, ook al hebben zij dezelfde klachten als u.
- Krijgt u last van een van de bijwerkingen die in rubriek 4 staan? Of krijgt u een bijwerking die niet in deze bijsluiter staat? Neem dan contact op met uw arts.

Inhoud van deze bijsluiter

1. Wat is Remsima en waarvoor wordt dit middel gebruikt?
2. Wanneer mag u dit middel niet gebruiken of moet u er extra voorzichtig mee zijn?
3. Hoe wordt dit middel toegediend?
4. Mogelijke bijwerkingen
5. Hoe bewaart u dit middel?
6. Inhoud van de verpakking en overige informatie

1. Wat is Remsima en waarvoor wordt dit middel gebruikt?

Remsima bevat de werkzame stof die infliximab wordt genoemd. Infliximab is een type eiwit dat afkomstig is van mensen en muizen.

Remsima behoort tot de categorie geneesmiddelen die ‘TNF-blokkers’ wordt genoemd. Het wordt bij volwassenen gebruikt voor de behandeling van de volgende ontstekingsziekten:

- Reumatoïde artritis
- Arthritis psoriatica
- Spondylitis ankylosans (ziekte van Bechterew)
- Psoriasis.

Remsima wordt ook bij volwassenen en kinderen vanaf 6 jaar gebruikt voor de behandeling van:

- De ziekte van Crohn
- Colitis ulcerosa.

Remsima blokkeert de werking van het eiwit ‘tumornecrosefactor alfa’ (TNF_α). Dit eiwit is betrokken bij ontstekingsprocessen in het lichaam, en het blokkeren ervan kan de ontsteking in uw lichaam verminderen.

Reumatoïde artritis

Reumatoïde artritis is een ontstekingsziekte van de gewrichten. Wanneer u actieve reumatoïde artritis heeft, zult u eerst andere geneesmiddelen krijgen. Als u niet goed genoeg op deze geneesmiddelen reageert, krijgt u Remsima toegediend, in combinatie met een ander geneesmiddel, methotrexaat genoemd, om:

- de klachten en verschijnselen van uw ziekte te verminderen
- de beschadiging in uw gewrichten af te remmen
- uw lichamelijk functioneren te verbeteren.

Arthritis psoriatica

Arthritis psoriatica is een ontstekingsziekte van de gewrichten, die gewoonlijk gepaard gaat met psoriasis. Wanneer u actieve arthritis psoriatica heeft, zult u eerst andere geneesmiddelen krijgen. Als u niet goed genoeg op deze geneesmiddelen reageert, krijgt u Remsima toegediend om:

- de klachten en verschijnselen van uw ziekte te verminderen
- de beschadiging in uw gewrichten af te remmen
- uw lichamelijk functioneren te verbeteren.

Spondylitis ankylosans (ziekte van Bechterew)

Spondylitis ankylosans is een ontstekingsziekte van de ruggengraat. Wanneer u spondylitis ankylosans heeft, zult u eerst andere geneesmiddelen krijgen. Als u niet goed genoeg op deze geneesmiddelen reageert, krijgt u Remsima toegediend om:

- de klachten en verschijnselen van uw ziekte te verminderen
- uw lichamelijk functioneren te verbeteren.

Psoriasis

Psoriasis is een ontstekingsziekte van de huid. Wanneer u matige tot ernstige plaque psoriasis heeft, zult u eerst andere geneesmiddelen of behandelingen, zoals fotherapie, krijgen. Als u niet goed genoeg op deze geneesmiddelen of behandelingen reageert, krijgt u Remsima toegediend om de klachten en verschijnselen van uw ziekte te verminderen.

Colitis ulcerosa

Colitis ulcerosa is een ontstekingsziekte van de darmen. Wanneer u colitis ulcerosa heeft, zult u eerst andere geneesmiddelen krijgen. Als u niet goed genoeg op deze geneesmiddelen reageert, krijgt u Remsima toegediend om uw ziekte te behandelen.

De ziekte van Crohn

De ziekte van Crohn is een ontstekingsziekte van de darmen. Wanneer u de ziekte van Crohn heeft, zult u eerst andere geneesmiddelen krijgen. Als u niet goed genoeg op deze geneesmiddelen reageert, krijgt u Remsima toegediend om:

- actieve ziekte van Crohn te behandelen
- het aantal abnormale openingen (fistels) tussen uw darmen en uw huid te verminderen die niet door middel van andere geneesmiddelen of chirurgische ingrepen te verhelpen waren.

2. Wanneer mag u dit middel niet gebruiken of moet u er extra voorzichtig mee zijn?

Wanneer mag u dit middel niet gebruiken?

- U bent allergisch voor een van de stoffen in dit geneesmiddel. Deze stoffen kunt u vinden in rubriek 6.
- U bent allergisch voor eiwitten die van muizen afkomstig zijn.
- U heeft tuberculose (tbc) of een andere ernstige infectie, zoals longontsteking of bloedvergiftiging (sepsis).
- U heeft matig of ernstig hartfalen.

Laat Remsima niet toedienen als een van de bovenstaande punten op u van toepassing is. Als u daar niet zeker van bent, bespreek dit dan met uw arts voordat u Remsima krijgt toegediend.

Wanneer moet u extra voorzichtig zijn met dit middel?

Neem contact op met uw arts voordat u dit middel krijgt toegediend:

Als u al eerder met een geneesmiddel bent behandeld dat infliximab bevat

- Vertel het uw arts als u in het verleden met geneesmiddelen bent behandeld die infliximab bevatten en nu opnieuw met een Remsima-behandeling begint.
- Als uw behandeling met infliximab langer dan 16 weken onderbroken is geweest, is er een groter risico op allergische reacties als u weer met de behandeling begint.

Infecties

- Vertel het uw arts als u een infectie heeft voordat u Remsima krijgt toegediend, ook als het er één van zeer geringe ernst is.
- Vertel het uw arts voordat u Remsima krijgt toegediend als u heeft gewoond of gereisd in een gebied waar de infecties histoplasmose, coccidioïdomycose of blastomycose voorkomen. Deze infecties worden veroorzaakt door specifieke typen schimmels en kunnen de longen en andere lichaamsdelen aantasten.
- Tijdens behandeling met Remsima kunt u gemakkelijker infecties oplopen. Als u 65 jaar of ouder bent, is het risico hierop groter.
- Deze infecties kunnen ernstig zijn en omvatten tuberculose, infecties veroorzaakt door virussen, schimmels of bacteriën, andere infecties als uw afweersysteem niet goed werkt, en bloedvergiftiging (sepsis), die levensbedreigend kunnen zijn.

Vertel het uw arts direct als u tijdens de behandeling met Remsima verschijnselen van infectie bij uzelf waarneemt. Dat kunnen zijn: koorts, hoest, griepachtige verschijnselen, een onwel gevoel, een rode of warme huid, wonden of gebitsproblemen. Uw arts kan u aanraden tijdelijk met Remsima te stoppen.

Tuberculose (tbc)

- Het is van groot belang dat u uw arts ervan op de hoogte stelt als u ooit tbc heeft gehad of als u nauw contact heeft gehad met iemand die tbc heeft of heeft gehad.
- Uw arts zal u onderzoeken op tbc. Er zijn gevallen van tbc gemeld bij patiënten die met Remsima werden behandeld, zelfs bij patiënten die zijn behandeld met geneesmiddelen tegen tbc. Uw arts zal deze onderzoeken op uw patiëntenwaarschuwingskaart noteren.
- Als uw arts van mening is dat u risico loopt om tbc te krijgen, kan het zijn dat u met geneesmiddelen tegen tbc wordt behandeld voordat u Remsima krijgt toegediend.

Vertel het uw arts direct als u tijdens de behandeling met Remsima verschijnselen van tbc bij uzelf waarneemt, waaronder: hardnekkige hoest, gewichtsverlies, vermoeidheid, koorts en nachtelijk transpireren.

Hepatitis B-virus (HBV)

- Vertel het uw arts als u drager bent van HBV of hepatitis B heeft of heeft gehad voordat u Remsima krijgt toegediend.
- Vertel het uw arts als u denkt een verhoogd risico te hebben op besmetting met HBV.
- Uw arts moet u op HBV testen.
- Bij patiënten die drager van het hepatitis B-virus zijn kan het virus door TNF-blokkers, zoals Remsima, opnieuw worden geactiveerd, wat in sommige gevallen levensbedreigend kan zijn.

Hartproblemen

- Vertel het uw arts als u hartproblemen heeft, zoals licht hartfalen.
- Uw arts zal uw hartfunctie dan nauwkeurig in de gaten houden.

Vertel het uw arts direct als u tijdens de behandeling met Remsima nieuwe of verslechterende verschijnselen van hartfalen krijgt, waaronder kortademigheid of zwelling van uw voeten.

Kanker en lymfoom

- Vertel het uw arts voordat u Remsima krijgt toegediend als u lymfoom (een vorm van bloedkanker) of andere vormen van kanker heeft of ooit heeft gehad.
- Bij patiënten met ernstige reumatoïde artritis, die al lange tijd aan deze ziekte lijden, kan het risico op het ontwikkelen van lymfoom bovengemiddeld vergroot zijn.
- Kinderen en volwassenen kunnen door het gebruik van Remsima een groter risico hebben op het ontwikkelen van een lymfoom of andere vormen van kanker.
- Sommige patiënten die met TNF-blokkers, waaronder Remsima, zijn behandeld, hebben een zeldzaam type kanker ontwikkeld, genaamd hepatosplenisch T-cellymfoom. Van deze patiënten waren de meesten jongeren tot 18 jaar of jonge mannen en de meesten hadden de ziekte van Crohn of colitis ulcerosa. Dit type kanker is meestal dodelijk. Bijna alle patiënten hadden naast de TNF-blokkers ook geneesmiddelen die bekend zijn als azathioprine en 6-mercaptopurine gebruikt.
- Sommige patiënten die behandeld zijn met infliximab ontwikkelden bepaalde soorten van huidkanker. Als er veranderingen van de huid of ongewone celgroei op de huid optreedt, tijdens of na de therapie, vertel het uw arts.
- Sommige vrouwen die voor reumatoïde artritis behandeld worden met Remsima ontwikkelden baarmoederhalskanker. Vrouwen die Remsima gebruiken, inclusief vrouwen ouder dan 60 jaar, kunnen door hun arts geadviseerd worden om regelmatig onderzocht te blijven worden op baarmoederhalskanker.

Longziekte of zwaar roken

- Vertel het uw arts voordat u Remsima krijgt toegediend als u lijdt aan de longziekte COPD (Chronic Obstructive Pulmonary Disease, chronische obstructieve longziekte) of als u een zware roker bent.
- Patiënten met COPD en patiënten die veel roken lopen een groter risico op het ontwikkelen van kanker bij behandeling met Remsima.

Zenuwstelselaandoeningen

- Vertel het uw arts voordat u Remsima krijgt toegediend als u problemen heeft, of ooit heeft gehad, die het zenuwstelsel aantasten. Dat kunnen zijn: multipele sclerose, Guillain-Barré-syndroom, toevallen of een diagnose van 'neuritis optica'.

Vertel het uw arts direct als u gedurende uw behandeling met Remsima verschijnselen krijgt van een zenuwaandoening, waaronder: veranderingen in het zien, zwakte in de armen of benen, een verdoofd of tintelend gevoel in één of meerdere lichaamsdelen.

Abnormale huidopeningen

- Vertel het uw arts voordat u Remsima krijgt toegediend als u lijdt aan abnormale huidopeningen (fistels).

Vaccinaties

- Bespreek het met uw arts als u kort geleden bent gevaccineerd of als u binnenkort moet worden gevaccineerd.
- U mag bepaalde vaccins niet krijgen als u Remsima krijgt toegediend.
- Bepaalde vaccinaties kunnen infecties veroorzaken. Als u Remsima heeft gekregen terwijl u zwanger was, kan uw baby tot 6 maanden na de geboorte, een verhoogd risico hebben op het krijgen van zo'n infectie. Het is belangrijk dat u de arts van uw baby en andere beroepsbeoefenaren in de gezondheidszorg informeert over uw Remsima-gebruik zodat zij kunnen vaststellen wanneer uw baby een vaccin moet krijgen, waaronder levende vaccins zoals BCG (gebruikt om tuberculose te voorkomen). Voor meer informatie zie de rubriek over zwangerschap en borstvoeding.

Behandeling met micro-organismen

- Bespreek het met uw arts als u kort geleden een behandeling met micro-organismen (zoals bacteriën) heeft gehad of als er een behandeling is afgesproken (zoals de toediening van BCG in de blaas bij de behandeling van (blaas)kanker).

Operaties of tandheelkundige ingrepen

- Vertel het uw arts als u operaties of tandheelkundige ingrepen moet ondergaan.
- Vertel de chirurg of tandarts die de ingreep uitvoert dat u een behandeling met Remsima ondergaat, door hem of haar uw patiëntenwaarschuwingskaart te laten zien.

Kinderen en jongeren tot 18 jaar

De informatie hierboven is ook van toepassing op kinderen en jongeren tot 18 jaar. Daarnaast:

- Bij kinderen en jongeren die TNF-blokkers zoals Remsima kregen zijn er gevallen geweest van kanker, waaronder zeldzame typen. Soms leidde dit tot de dood.
- In vergelijking met volwassenen, ontwikkelden er zich bij kinderen die Remsima kregen vaker infecties.
- Kinderen moeten de aanbevolen vaccinaties krijgen voordat er met de Remsima-behandeling wordt gestart.

Remsima mag alleen bij kinderen worden gebruikt wanneer zij voor de ziekte van Crohn of colitis ulcerosa worden behandeld. Deze kinderen moeten 6 jaar of ouder zijn.

Als u er niet zeker van bent of één of meer van de bovenstaande punten op u van toepassing zijn, neem dan contact op met uw arts voordat u Remsima krijgt toegediend.

Gebruikt u nog andere geneesmiddelen?

Patiënten met ontstekingsziekten gebruiken al geneesmiddelen ter behandeling van hun klachten. Deze geneesmiddelen kunnen bijwerkingen veroorzaken. Uw arts zal u adviseren welke andere geneesmiddelen u gedurende uw behandeling met Remsima moet blijven gebruiken.

Gebruikt u naast Remsima nog andere geneesmiddelen, waaronder andere geneesmiddelen voor de behandeling van de ziekte van Crohn, colitis ulcerosa, reumatoïde artritis, spondylitis ankylosans, arthritis psoriatica of psoriasis, of geneesmiddelen die zonder recept verkrijgbaar zijn, zoals vitaminen en kruidenmiddelen, heeft u dat kort geleden gedaan of bestaat de mogelijkheid dat u in de nabije toekomst andere geneesmiddelen gaat gebruiken? Vertel dat dan uw arts.

Het is erg belangrijk dat u het uw arts vertelt als u een of meer van de volgende geneesmiddelen gebruikt:

- Geneesmiddelen die uw immuunsysteem beïnvloeden.
- Kineret (dat anakinra bevat). Remsima en Kineret mogen niet gelijktijdig worden gebruikt.
- Orencia (dat abatacept bevat). Remsima en Orencia mogen niet gelijktijdig worden gebruikt.

Terwijl u Remsima krijgt mag u geen levende vaccins krijgen. Als u tijdens uw zwangerschap Remsima gebruikte, vertel dan aan de arts van uw baby of aan andere beroepsbeoefenaren in de gezondheidszorg die de zorg over uw baby hebben, over uw Remsima-gebruik voordat de baby een vaccin krijgt.

Als u er niet zeker van bent of een of meer van de bovenstaande punten op u van toepassing zijn, neem dan contact op met uw arts of apotheker voordat u Remsima krijgt toegediend.

Zwangerschap en borstvoeding

- Bent u zwanger, denkt u zwanger te zijn, wilt u zwanger worden of geeft u borstvoeding? Neem dan contact op met uw arts voordat u dit geneesmiddel krijgt toegediend. Remsima moet alleen tijdens de zwangerschap gebruikt worden als uw arts vindt dat het nodig is.

- U moet vermijden zwanger te worden wanneer u met Remsima wordt behandeld en gedurende 6 maanden na beëindiging van de behandeling. Bespreek het gebruik van voorbehoedsmiddelen gedurende deze periode met uw arts.
- Geef geen borstvoeding terwijl u met Remsima wordt behandeld en gedurende 6 maanden na uw laatste behandeling met Remsima.
- Als u Remsima heeft gekregen tijdens uw zwangerschap kan uw baby een verhoogd risico lopen op een infectie.
- Het is belangrijk dat u de arts van uw baby en andere beroepsbeoefenaren in de gezondheidszorg informeert over uw Remsima-gebruik voordat uw baby een vaccin krijgt. Als u Remsima kreeg tijdens uw zwangerschap kan toediening van een BCG-vaccin (gebruikt om tuberculose te voorkomen) aan uw baby, binnen 6 maanden na de geboorte, leiden tot een infectie met ernstige complicaties, waaronder overlijden. Levende vaccins zoals BCG mogen niet aan uw baby worden gegeven binnen 6 maanden na de geboorte. Voor meer informatie zie de rubriek over vaccinatie.
- Ernstig verlaagde aantallen witte bloedcellen zijn gemeld bij zuigelingen geboren uit vrouwen die tijdens de zwangerschap met Remsima zijn behandeld. Neem onmiddellijk contact op met uw arts als uw baby voortdurende koorts of infecties heeft.

Rijvaardigheid en het gebruik van machines

Het is onwaarschijnlijk dat Remsima uw rijvaardigheid of uw vermogen om gereedschappen of machines te gebruiken, zal beïnvloeden. Als u zich na het toedienen van Remsima duizelig voelt, mag u geen voertuigen besturen en geen gereedschappen of machines gebruiken.

Remsima bevat natrium

Dit geneesmiddel bevat minder dan 1 mmol natrium (23 mg) per dosis, d.w.z. dat het in wezen ‘natriumvrij’ is.

3. Hoe wordt dit middel toegediend?

Hoe wordt Remsima toegediend?

- Remsima wordt door uw arts of verpleegkundige toegediend.
- Uw arts of verpleegkundige maakt de Remsima-oplossing klaar voor injectie.
- De Remsima-oplossing wordt langzaam (gedurende een periode van 2 uur) in een van uw aderen geïnjecteerd. Injectie vindt meestal in uw arm plaats. Dit wordt een ‘intraveneus infuus’ genoemd. Na de derde behandeling kan uw arts besluiten Remsima in 1 uur te geven.
- Tijdens het toedienen van Remsima wordt u bewaakt, en ook gedurende 1 tot 2 uur daarna.

Hoeveel Remsima wordt toegediend?

- De arts beslist over uw dosis (in mg) en over de frequentie waarmee Remsima aan u wordt toegediend. Dat is afhankelijk van uw ziekte, uw lichaamsgewicht en hoe goed u op Remsima reageert.
- In de onderstaande tabel is te zien hoe vaak en wanneer dit geneesmiddel gewoonlijk wordt toegediend.

1 ^e behandeling	week 0
2 ^e behandeling	2 weken na uw 1 ^e behandeling
3 ^e behandeling	6 weken na uw 1 ^e behandeling
Verdere behandelingen	Eenmaal per 6 tot 8 weken, afhankelijk van uw ziekte

Reumatoïde artritis

De aanbevolen dosering is 3 mg per kg lichaamsgewicht.

Arthritis psoriatica, spondylitis ankylosans (ziekte van Bechterew), psoriasis, colitis ulcerosa en de ziekte van Crohn

De aanbevolen dosering is 5 mg per kg lichaamsgewicht.

Gebruik bij kinderen en jongeren tot 18 jaar

Bij kinderen (in de leeftijd van 6 jaar of ouder) die worden behandeld voor de ziekte van Crohn of colitis ulcerosa is de aanbevolen dosering dezelfde als die voor volwassenen.

Heeft u te veel van dit middel toegediend gekregen?

Omdat dit geneesmiddel door uw arts of verpleegkundige wordt toegediend, is het niet waarschijnlijk dat u te veel krijgt toegediend. Er zijn geen bijwerkingen bekend van overdosering van Remsima.

Bent u vergeten u dit middel te laten toedienen?

Als u een afspraak voor toediening van Remsima heeft gemist of bent vergeten, moet u zo spoedig mogelijk een nieuwe afspraak maken.

Heeft u nog andere vragen over het gebruik van dit geneesmiddel? Neem dan contact op met uw arts.

4. Mogelijke bijwerkingen

Zoals elk geneesmiddel kan ook dit geneesmiddel bijwerkingen hebben, al krijgt niet iedereen daarmee te maken. De meeste bijwerkingen zijn licht tot matig. Toch kunnen sommige patiënten ernstige bijwerkingen ondervinden die behandeling vereisen. Bijwerkingen kunnen ook na beëindiging van uw behandeling met Remsima optreden.

Raadpleeg onmiddellijk uw arts als u een of meer van de volgende verschijnselen opmerkt:

- **Verschijnselen van een allergische reactie**, zoals zwelling van uw gezicht, lippen, mond of keel, met moeilijk slikken of ademen als mogelijke gevolgen, huiduitslag, netelroos, zwelling van de handen, voeten of enkels. Een allergische reactie kan binnen 2 uur na uw injectie optreden, maar ook later. Meer verschijnselen van een allergische reactie die tot 12 dagen na uw injectie kunnen optreden zijn: spierpijn, koorts, gewrichts- of kaakpijn, een zere keel of hoofdpijn
- **Verschijnselen van hartproblemen**, zoals borstongemak of borstkaspijn, pijn in de arm, maagpijn, kortademigheid, angst, licht gevoel in het hoofd, duizeligheid, flauwvallen, zweten, misselijkheid, braken, fladderingen of kloppingen in uw borst, een snelle of een langzame hartslag en/of zwelling van de voeten
- **Verschijnselen van infectie (waaronder tbc)**, zoals koorts, vermoeidheid, (aanhoudende) hoest, kortademigheid, griepachtige verschijnselen, gewichtsverlies, nachtelijk zweten, diarree, wonden, gebitsproblemen of een brandend gevoel bij het plassen
- **Verschijnselen van longproblemen**, zoals hoest, moeite met ademen of een beklemd gevoel op de borst
- **Verschijnselen van zenuwstelselaandoeningen (waaronder oogproblemen)**, zoals toevallen, een tintelend of verdoofd gevoel in één of meer lichaamsdelen, zwakte in de armen of benen, veranderingen in het zien, zoals dubbelzien of andere oogproblemen
- **Verschijnselen van leverproblemen**, zoals een gele verkleuring van de huid of de ogen, donkerbruin gekleurde urine, pijn rechts boven in de buik, koorts
- **Verschijnselen van een immuunsysteemstoornis, lupus genoemd**, zoals gewrichtspijn of een zonlichtgevoelige huiduitslag op de wangen of armen
- **Verschijnselen van een laag aantal bloedcellen**, zoals aanhoudende koorts, gemakkelijke bloeding of vorming van blauwe plekken, of bleekheid.

Raadpleeg onmiddellijk uw arts als u één of meer van de bovenstaande verschijnselen opmerkt.

Zeer vaak voorkomende bijwerkingen (komen voor bij meer dan 1 op de 10 personen)

- Buikpijn, misselijkheid
- Virusinfecties zoals herpes of griep
- Infecties van de bovenste luchtwegen, zoals voorhoofdsholteontsteking
- Hoofdpijn
- Bijwerking door een infusie
- Pijn.

Vaak voorkomende bijwerkingen (komen voor bij niet meer dan 1 op de 10 personen)

- Veranderingen in hoe uw lever werkt, toename van leverenzymen (aangetoond door bloedonderzoek)
- Long- of borstholte-infecties, zoals bronchitis of longontsteking
- Moeilijke of pijnlijke ademhaling, pijn op de borst
- Bloeding in de maag of darmen, diarree, spijsverteringsklachten, zuurbranden, verstopping
- Netelachtige huiduitslag (netelroos), jeukende huiduitslag of droge huid
- Evenwichtsproblemen of duizeligheid
- Koorts, meer zweten
- Bloedsomloopproblemen, zoals lage of hoge bloeddruk
- Blauwe plekken, opvliegers of bloedneus, een warme, rode huid (overmatig blozen)
- Vermoeidheid of zwakte
- Bacteriële infecties, zoals bloedvergiftiging, abces of huidinfectie (cellulitis)
- Bloedproblemen, zoals bloedarmoede of weinig witte bloedcellen
- Gezwollen lymfeklieren
- Depressie, slaapproblemen
- Oogproblemen, waaronder rode ogen en infecties
- Snelle hartslag (tachycardie) of hartkloppingen
- Pijn in de gewrichten, spieren of rug
- Urineweginfecties
- Psoriasis, huidproblemen zoals eczeem en haaruitval
- Reacties op de injectieplaats zoals pijn, zwelling, roodheid of jeuk
- Rillingen, ophoping van vocht onder de huid waardoor zwelling ontstaat
- Verdoofd of tintelend gevoel.

Soms voorkomende bijwerkingen (komen voor bij niet meer dan 1 op de 100 personen)

- Te weinig bloedaanvoer, zwelling van een ader
- Huidklachten, zoals blaarvorming, wratten, abnormale huidkleuring of -pigmentatie of gezwollen lippen
- Ernstige allergische reacties (bijvoorbeeld anafylaxie), een immuunsysteemstoornis lupus genoemd, allergische reacties op lichaamsvreemde eiwitten
- Vertraagde wondgenezing
- Zwelling van de lever (hepatitis) of galblaas, leverschade
- Vergeetachtigheid, geïrriteerdheid, verwardheid, nervositeit
- Oogproblemen, zoals wazig of verminderd zicht, opgezette ogen of strontjes
- Nieuw of verslechtering van bestaand hartfalen, langzame hartslag
- Flauwvallen
- Toevallen, zenuwproblemen
- Een gaatje of blokkade in de darm, buikpijn of -kramp
- Zwelling van de alvleesklier (pancreatitis)
- Schimmelinfecties, zoals gistinfectie
- Longproblemen (zoals oedeem)
- Vocht rond de longen (pleurale effusie)
- Nierinfecties
- Weinig bloedplaatjes, te veel witte bloedcellen

- Vaginale infecties.

Zelden voorkomende bijwerkingen (komen voor bij niet meer dan 1 op de 1000 personen)

- Een bepaald type bloedkanker (lymfoom)
- Tekort aan zuurstoftoevoer door het bloed naar het lichaam, bloedsomloopproblemen zoals vernauwing van een bloedvat
- Hersenvliesontsteking (meningitis)
- Infecties door een verzwakt immuunsysteem
- Hepatitis B-infectie als u hepatitis B in het verleden heeft gehad
- Abnormale weefselzwellings of -groei
- Zwellings van kleine bloedvaten (vasculitis)
- Aandoeningen van het immuunsysteem die de longen, huid en lymfeklieren kunnen aantasten (zoals sarcoïdose)
- Weinig interesse of emotie
- Ernstige huidproblemen zoals toxische epidermale necrolyse, Stevens-Johnsonsyndroom of erythema multiforme, huidproblemen zoals steenpuisten
- Ernstige zenuwstelselaandoeningen, zoals myelitis transversa (ontsteking van het ruggenmerg), multipale sclerose-achtige aandoening, neuritis optica (ontsteking van de oogzenuw) en Guillain-Barré-syndroom
- Vochtophoping in het hartzakje (pericardeffusie)
- Ernstige longproblemen (zoals interstitiële longziekte)
- Melanoom (een type huidkanker)
- Baarmoederhalskanker
- Laag aantal bloedcellen, waaronder een ernstig verlaagd aantal witte bloedcellen.

Andere bijwerkingen (frequentie niet bekend)

- Kanker bij kinderen en volwassenen
- Een zeldzame vorm van bloedkanker die meestal jonge mensen treft (hepatosplenisch T-cellymfoom)
- Leverfalen
- Merkelcelcarcinoom (een type huidkanker)
- Verergering van een aandoening die dermatomyositis wordt genoemd (herkenbaar als huiduitslag die gepaard gaat met spierzwakte)
- Tijdelijk verlies van gezichtsvermogen tijdens of binnen 2 uur na infusie
- Het gebruik van 'levende' vaccins kan resulteren in een infectie die veroorzaakt wordt door de 'levende' virussen of bacteriën die in het vaccin zitten (als u een verzwakt immuunsysteem heeft).

Extra bijwerkingen die bij kinderen en jongeren tot 18 jaar kunnen voorkomen

Kinderen die infliximab hebben gebruikt voor de ziekte van Crohn toonden enkele verschillen in bijwerkingen vergeleken met volwassenen die infliximab hebben gebruikt voor de ziekte van Crohn. De bijwerkingen die meer optraden bij kinderen waren: weinig rode bloedcellen (bloedarmoede), bloed in de ontlasting, weinig witte bloedcellen (leukopenie), roodheid of blozen (overmatig blozen), virusinfecties, weinig neutrofielen; dit zijn witte bloedcellen die infecties bestrijden (neutropenie), botbreuk, bacteriële infectie en allergische reacties van de luchtwegen.

Het melden van bijwerkingen

Krijgt u last van bijwerkingen, neem dan contact op met uw arts, apotheker of verpleegkundige. Dit geldt ook voor mogelijke bijwerkingen die niet in deze bijsluiters staan. U kunt bijwerkingen ook rechtstreeks melden via het nationale meldsysteem zoals vermeld in [aanhangsel V](#). Door bijwerkingen te melden, kunt u ons helpen meer informatie te verkrijgen over de veiligheid van dit geneesmiddel.

5. Hoe bewaart u dit middel?

Remsima wordt over het algemeen door de zorgverleners bewaard. Voor zover deze voor u nuttig zijn, luiden de bewaringsinstructies als volgt:

- Buiten het zicht en bereik van kinderen houden.
- Gebruik dit geneesmiddel niet meer na de uiterste houdbaarheidsdatum. Die is te vinden op het etiket en de doos na 'EXP'. Daar staat een maand en een jaar. De laatste dag van die maand is de uiterste houdbaarheidsdatum.
- Bewaren in de koelkast (2 °C – 8 °C).
- Dit geneesmiddel kan ook bewaard worden in de oorspronkelijke doos buiten de gekoelde opslagplaats, bij maximaal 25 °C gedurende een enkele periode van maximaal 6 maanden. Plaats het in dit geval niet meer terug in de gekoelde opslagplaats. Noteer de nieuwe houdbaarheidsdatum op de doos, inclusief dag/maand/jaar. Gooi dit geneesmiddel weg als het niet is gebruikt vóór de nieuwe houdbaarheidsdatum of vóór de houdbaarheidsdatum die op de doos gedrukt staat, afhankelijk welke datum eerder is.
- Aanbevolen wordt Remsima na bereiding voor infusie zo snel mogelijk (binnen 3 uur) te gebruiken. Wanneer de oplossing echter onder kiemvrije omstandigheden wordt bereid, kan de vloeistof 24 uur lang in een koelkast worden bewaard, bij een temperatuur van 2 °C tot 8 °C.
- Gebruik dit geneesmiddel niet als u merkt dat deze is verkleurd of wanneer er deeltjes in de oplossing aanwezig zijn.

6. Inhoud van de verpakking en overige informatie

Welke stoffen zitten er in dit middel?

- De werkzame stof in dit middel is infliximab. Elke injectieflacon bevat 100 mg infliximab. Na bereiding bevat elke ml 10 mg infliximab.
- De andere stoffen in dit middel zijn sucrose, polysorbaat 80, natriumdiwaterstoffosfaat-monohydraat en dinatriumfosfaat-dihydraat.

Hoe ziet Remsima eruit en hoeveel zit er in een verpakking?

Remsima wordt geleverd in een glazen injectieflacon met poeder voor concentraat voor oplossing voor infusie. Het poeder is wit.

Remsima is verkrijgbaar in een verpakking met 1, 2, 3, 4 of 5 injectieflacons. Niet alle genoemde verpakkingsgrootten worden in de handel gebracht.

Houder van de vergunning voor het in de handel brengen

Celltrion Healthcare Hungary Kft.
1062 Budapest
Váci út 1-3. WestEnd Office Building B torony
Hongarije

Fabrikant

Biotec Services International Ltd.
Biotec House,
Central Park
Western Avenue
Bridgend Industrial Estate
Bridgend, CF31 3RT
Verenigd Koninkrijk

Neem voor alle informatie met betrekking tot dit geneesmiddel contact op met de lokale vertegenwoordiger van de houder van de vergunning voor het in de handel brengen:

België/Belgique/Belgien

Lietuva

Mundipharma CVA
Tél/Tel: + 32 15 45 1180

България

EGIS Bulgaria EOOD
Тел.: + 359 2 987 6040
office@egis.bg

Česká republika

EGIS Praha, spol. s r.o.
Tel: + 420 227 129 111
egispraha@egispraha.cz

Danmark

Orion Pharma A/S
Tlf: + 45 86 14 00 00

Deutschland

Mundipharma GmbH
Tel: + 49 6431 7010

Eesti

Orion Pharma Eesti OÜ
Tel: + 372 6 644 550

Ελλάδα

BIANEE A.E.
Τηλ: +30 210 8009111 – 120

España

KERN PHARMA, S.L.
Tel: + 34 93 700 25 25

France

Biogaran
Tél: + 33 (0) 800 970 109

Hrvatska

OKTAL PHARMA d.o.o.
Tel: + 385 1 6595 777
oktal-pharma@oktal-pharma.hr

Ireland

Pinewood Laboratories Limited
Tel: + 1 800 812 674

Ísland

Vistor hf.

EGIS Pharmaceuticals PLC atstovybė
Tel: +370 5231 4658
vilnius@egis.lt

Luxembourg/Luxemburg

Mundipharma CVA,
Tél/Tel: + 32 15 45 1180

Magyarország

Egis Gyógyszergyár Zrt.
Tel.: + 36 1 803 5555
mailbox@egis.hu

Malta

Medical Logistics Ltd.
Tel: + 356 2755 9990
info@medicallogisticsltd.com

Nederland

Mundipharma Pharmaceuticals B.V.
Tel: + 31 33 450 8270

Norge

Orion Pharma AS
Tlf: + 47 40 00 42 10

Österreich

Astro-Pharma GmbH
Tel.: +43 1 97 99 860
office@astro-pharma.at

Polska

EGIS Polska Dystrybucja Sp. z o.o.
Tel.: + 48 22 417 9200
recepca@egis.pl

Portugal

PharmaKERN Portugal –
Produtos Farmacêuticos, Sociedade Unipessoal,
Lda.
Tel: + 351 214 200 290

România

Egis Pharmaceuticals PLC Romania
Tel: + 40 21 412 0017
office@egis.ro

Slovenija

OPH Oktal Pharma d.o.o.
Tel: + 386 1 519 29 22
info@oktal-pharma.si

Slovenská republika

Egis Slovakia spol.s r.o.

Sími: +354 535 7000

Tel: + 421 2 3240 9422
info@egis.sk

Italia

Mundipharma Pharmaceuticals srl
Tel: + 39 02 3182881

Suomi/Finland

Orion Pharma
Puh/Tel: + 358 10 4261

Κύπρος

Celltrion Healthcare Hungary Kft.
Τηλ: + 36 1 231 0493
adam.mattyus@kinstellar.com

Sverige

Orion Pharma AB
Tel: + 46 8 623 64 40

Latvija

EGIS Pharmaceuticals PLC parstavnecibas
Tel: + 371 676 13 859
office@egis.lv

United Kingdom

Napp Pharmaceutical Group
Tel: + 44 1223 424444

Deze bijsluiter is voor het laatst goedgekeurd in {MM/JJJJ}.

Andere informatiebronnen

Meer informatie over dit geneesmiddel is beschikbaar op de website van het Europees Geneesmiddelenbureau: <http://www.ema.europa.eu>.

Deze bijsluiter is beschikbaar in alle EU/EER-talen op de website van het Europees Geneesmiddelenbureau.

De volgende informatie is alleen bestemd voor beroepsbeoefenaren in de gezondheidszorg:

Instructies voor gebruik en verwerking – bewaarcondities

Bewaren bij 2 °C–8 °C.

Remsima kan bewaard worden bij een temperatuur van maximaal 25 °C gedurende een enkele periode van maximaal 6 maanden, maar mag daarbij de oorspronkelijke houdbaarheidsdatum niet overschrijden. De nieuwe houdbaarheidsdatum moet op de doos genoteerd worden. Nadat het uit de gekoelde opslag gehaald is, mag Remsima niet meer in een gekoelde opslag teruggeplaatst worden.

Instructies voor gebruik en verwerking – reconstitutie, verdunning en toediening

1. De dosis en het benodigde aantal injectieflacons Remsima moeten worden berekend. Iedere injectieflacon Remsima bevat 100 mg infliximab. Het benodigde totale volume van gereconstitueerde Remsima-oplossing moet worden berekend.
2. Iedere injectieflacon Remsima moet met 10 ml water voor injecties worden gereconstitueerd onder aseptische omstandigheden. Hierbij moet een injectiespuit met een 21-gauge (0,8 mm) naald of kleiner worden gebruikt. De flip-off-dop van de injectieflacon moet worden verwijderd en de bovenzijde moet met een doekje met 70% alcohol worden ontsmet. De injectienaald moet door het midden van de rubberen stop in de injectieflacon worden gestoken en de stroom water voor injecties moet langs de glazen wand van de injectieflacon worden gericht. De oplossing moet voorzichtig worden rondgedraaid door de injectieflacon te draaien zodat het poeder oplost. Langdurig of krachtig bewegen, moet worden vermeden. **DE INJECTIEFLACON MAG NIET WORDEN GESCHUD.** Schuimen bij reconstitutie van de oplossing kan voorkomen. De gereconstitueerde oplossing moet 5 minuten blijven staan. De oplossing moet kleurloos tot lichtgeel en opaalachtig zijn. De oplossing kan een aantal kleine doorschijnende deeltjes bevatten, aangezien infliximab een eiwit is. De oplossing mag niet worden gebruikt wanneer u ondoorzichtige deeltjes, verkleuring of andere vreemde deeltjes ziet.
3. Het benodigde volume van de gereconstitueerde dosis Remsima-oplossing moet worden verdund tot 250 ml met 9 mg/ml (0,9%) natriumchlorideoplossing voor infusie. Verdun de gereconstitueerde Remsima-oplossing niet met een ander verdunningsmiddel. De verdunning kan verkregen worden door een volume van de 9 mg/ml (0,9%) natriumchlorideoplossing voor infusie uit de 250 ml glazen fles of infuuszak te halen, gelijk aan het volume van de gereconstitueerde Remsima. Het benodigde volume van gereconstitueerde Remsima-oplossing moet langzaam worden toegevoegd aan de 250 ml infuusfles of -zak en moet voorzichtig worden gemengd.
4. De infuusoplossing moet over een periode van niet minder dan de aanbevolen infusietijd worden toegediend (zie rubriek 3). Alleen een infuusset met een in-line, steriel, niet-pyrogeen filter met een lage eiwitbinding (poriegrootte 1,2 micrometer of minder) mag worden gebruikt. Aangezien er geen conserveringsmiddelen aanwezig zijn, wordt het aanbevolen om de toediening van de oplossing voor infusie zo spoedig mogelijk te laten starten en zeker binnen 3 uur na reconstitutie en verdunning. Als de reconstitutie en verdunning aseptisch uitgevoerd worden, kan Remsima-oplossing voor infusie binnen 24 uur gebruikt worden op voorwaarde dat hij bij 2°C tot 8°C bewaard wordt. Een resterende oplossing voor infusie mag niet worden bewaard voor hergebruik.
5. Remsima moet vóór toediening visueel worden geïnspecteerd op deeltjes of verkleuring. Als er ondoorzichtige deeltjes, verkleuring of vreemde deeltjes te zien zijn, mag de oplossing niet worden gebruikt.

6. Al het ongebruikte geneesmiddel of afvalmateriaal dient te worden vernietigd overeenkomstig lokale voorschriften.