ANHANG I

ZUSAMMENFASSUNG DER MERKMALE DES ARZNEIMITTELS

1. BEZEICHNUNG DES ARZNEIMITTELS

Inflectra 100 mg Pulver für ein Konzentrat zur Herstellung einer Infusionslösung

2. QUALITATIVE UND QUANTITATIVE ZUSAMMENSETZUNG

Eine Durchstechflasche enthält 100 mg Infliximab*. Nach Rekonstitution enthält jeder ml 10 mg Infliximab.

* Infliximab ist ein chimärer, human-muriner, monoklonaler IgG1-Antikörper, der mittels rekombinanter DNA-Technologie in murinen Hybridomzellen hergestellt wird.

Vollständige Auflistung der sonstigen Bestandteile, siehe Abschnitt 6.1.

3. DARREICHUNGSFORM

Pulver für ein Konzentrat zur Herstellung einer Infusionslösung (Pulver für ein Konzentrat).

Das Pulver ist weiß.

4. KLINISCHE ANGABEN

4.1 Anwendungsgebiete

Rheumatoide Arthritis

Inflectra ist in Kombination mit Methotrexat indiziert zur:
Reduktion der Symptomatik und Verbesserung der körperlichen Funktionsfähigkeit bei:

- erwachsenen Patienten mit aktiver Erkrankung, die nur unzureichend auf krankheitsmodifizierende Antirheumatika (*disease-modifying antirheumatic drugs*, DMARDs), einschließlich Methotrexat, angesprochen haben.
- Methotrexat-naive, erwachsene Patienten oder erwachsene Patienten, die nicht mit anderen DMARDs vorbehandelt wurden, mit schwergradiger, aktiver und fortschreitender Erkrankung.

Bei diesen Patienten wurde anhand von radiologischen Untersuchungen eine Reduktion der Progressionsrate der Gelenkschäden nachgewiesen (siehe Abschnitt 5.1).

Morbus Crohn bei Erwachsenen

Inflectra ist indiziert zur:

- Behandlung eines mäßig- bis schwergradig aktiven Morbus Crohn bei erwachsenen Patienten, die trotz eines vollständigen und adäquaten Therapiezyklus mit einem Kortikosteroid und/ oder einem Immunsuppressivum nicht angesprochen haben oder die eine Unverträglichkeit oder Kontraindikationen für solche Therapien haben.
- Behandlung von aktivem Morbus Crohn mit Fistelbildung bei erwachsenen Patienten, die trotz eines vollständigen und adäquaten Therapiezyklus mit einer konventionellen Behandlung (einschließlich Antibiotika, Drainage und immunsuppressiver Therapie) nicht angesprochen haben.

Morbus Crohn bei Kindern und Jugendlichen

Inflectra ist indiziert zur Behandlung eines schwergradigen, aktiven Morbus Crohn bei Kindern und Jugendlichen im Alter von 6 bis 17 Jahren, die nicht auf eine konventionelle Therapie einschließlich einem Kortikosteroid, einem Immunmodulator und einer primären Ernährungstherapie angesprochen

haben oder die eine Unverträglichkeit oder Kontraindikationen für solche Therapien haben. Infliximab wurde nur in Kombination mit einer konventionellen immunsuppressiven Therapie untersucht.

Colitis ulcerosa

Inflectra ist indiziert zur Behandlung der mittelschweren bis schweren aktiven Colitis ulcerosa bei erwachsenen Patienten, die auf eine konventionelle Therapie, einschließlich Kortikosteroide und 6-Mercaptopurin (6-MP) oder Azathioprin (AZA), unzureichend angesprochen haben oder die eine Unverträglichkeit oder Kontraindikation für solche Therapien haben.

Colitis ulcerosa bei Kindern und Jugendlichen

Inflectra ist indiziert zur Behandlung der schweren aktiven Colitis ulcerosa bei Kindern und Jugendlichen im Alter von 6 bis 17 Jahren, die auf eine konventionelle Therapie, einschließlich Kortikosteroide und 6-MP oder AZA, unzureichend angesprochen haben oder die eine Unverträglichkeit oder Kontraindikation für solche Therapien haben.

Ankylosierende Spondylitis

Inflectra ist indiziert zur Behandlung der schwerwiegenden, aktiven ankylosierenden Spondylitis bei erwachsenen Patienten, die auf eine konventionelle Therapie unzureichend angesprochen haben.

Psoriasis-Arthritis

Inflectra ist indiziert zur Behandlung der aktiven und fortschreitenden Psoriasis-Arthritis bei erwachsenen Patienten, wenn deren Ansprechen auf eine vorhergehende krankheitsmodifizierende, antirheumatische Arzneimitteltherapie (DMARD-Therapie) unzureichend gewesen ist.

Inflectra sollte verabreicht werden
- in Kombination mit Methotrexat
- oder als Monotherapie bei Patienten, die eine Unverträglichkeit gegenüber Methotrexat zeigen oder bei denen Methotrexat kontraindiziert ist.

Infliximab verbessert die körperliche Funktionsfähigkeit bei Patienten mit Psoriasis-Arthritis und reduziert die Progressionsrate peripherer Gelenkschäden, wie radiologisch bei Patienten mit polyartikulärem symmetrischen Subtyp der Krankheit belegt wurde (siehe Abschnitt 5.1).

Psoriasis

Inflectra ist indiziert zur Behandlung der mittelschweren bis schweren Psoriasis vom Plaque-Typ bei erwachsenen Patienten, die auf eine andere systemische Therapie, einschließlich Ciclosporin, Methotrexat oder Psoralen plus UV-A (PUVA), nicht angesprochen haben, bei denen eine solche Therapie kontraindiziert ist oder nicht vertragen wird (siehe Abschnitt 5.1).

4.2 Dosierung und Art der Anwendung

Die Behandlung mit Inflectra ist von qualifizierten Ärzten, die in der Diagnose und der Therapie der rheumatoiden Arthritis, entzündlicher Darmerkrankungen, ankylosierender Spondylitis, Psoriasis-Arthritis oder Psoriasis erfahren sind, einzuleiten und zu überwachen. Inflectra ist intravenös zu verabreichen. Inflectra-Infusionen müssen von qualifiziertem medizinischen Fachpersonal verabreicht werden, das ausgebildet ist, infusionsbedingte Probleme zu erfassen. Mit Inflectra behandelten Patienten sollte die Gebrauchsinformation und die Patientenkarte ausgehändigt werden.

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

Dosierung

Erwachsene (≥ 18 Jahre)

Rheumatoide Arthritis
Eine Dosis von 3 mg/kg wird als intravenöse Infusion verabreicht. Der Erstinfusion folgen weitere Infusionen mit einer Dosierung von 3 mg/kg nach 2 und 6 Wochen, danach alle 8 Wochen.

Inflectra muss zusammen mit Methotrexat verabreicht werden.

Aus den verfügbaren Daten geht hervor, dass ein klinisches Ansprechen auf die Therapie üblicherweise innerhalb von 12 Wochen erfolgt. Zeigt ein Patient ein unzureichendes Ansprechen oder verliert er das Ansprechen nach dieser Zeit, kann eine schrittweise Erhöhung der Dosis um ungefähr 1,5 mg/kg bis zu einem Maximum von 7,5 mg/kg alle 8 Wochen erwogen werden. Alternativ kann eine Verabreichung von 3 mg/kg alle 4 Wochen erwogen werden. Wurde ein adäquates Ansprechen erreicht, sollte die ausgewählte Dosierung bzw. das Dosierungsintervall fortgeführt werden. Die Fortführung der Behandlung muss bei Patienten, die innerhalb der ersten 12 Wochen der Behandlung oder nach Anpassung der Dosierung keinen nachweislichen therapeutischen Nutzen daraus ziehen, sorgfältig überdacht werden.

Mäßig- bis schwergradig aktiver Morbus Crohn
Eine Dosis von 5 mg/kg wird als intravenöse Infusion verabreicht. 2 Wochen nach der ersten Infusion werden weitere 5 mg/kg infundiert. Wenn der Patient nach der zweiten Dosis kein Ansprechen zeigt, sollte die Infliximab-Therapie nicht fortgeführt werden. Eine Fortführung der Infliximab-Behandlung bei Patienten, die innerhalb von 6 Wochen nach der Erstinfusion nicht auf die Therapie angesprochen haben, wird durch die vorliegenden Daten nicht unterstützt.

Bei Patienten, die auf die Therapie angesprochen haben, gibt es folgende Alternativen in der Fortführung der Behandlung:
- Erhaltungstherapie: Weitere Infusionen mit 5 mg/kg 6 Wochen nach der Initialdosis, gefolgt von Infusionen alle 8 Wochen oder
- Wiederholungstherapie: Infusion mit 5 mg/kg bei Wiederauftreten der Krankheitssymptomatik (siehe „Wiederholungstherapie“ unten und Abschnitt 4.4).

Obwohl vergleichende Daten fehlen, deuten begrenzte Daten bei Patienten, die zunächst auf 5 mg/kg angesprochen hatten, dann aber einen Verlust des Ansprechens zeigten, auf ein Wiederansprechen bei einer Dosiserhöhung hin (siehe Abschnitt 5.1). Die Fortführung der Behandlung sollte bei Patienten, die nach Dosiserhöhung kein Anzeichen eines therapeutischen Nutzens aufweisen, sorgfältig überdacht werden.

Aktiver Morbus Crohn mit Fistelbildung
Eine Dosis von 5 mg/kg wird als intravenöse Infusion verabreicht. 2 und 6 Wochen nach der ersten Infusion werden jeweils zusätzlich 5 mg/kg infundiert. Wenn der Patient nach der dritten Dosis kein Ansprechen zeigt, sollte die Infliximab-Therapie nicht fortgeführt werden.

Bei Patienten, die auf die Therapie angesprochen haben, gibt es folgende Alternativen in der Fortführung der Behandlung:
- Erhaltungstherapie: Weitere Infusionen von 5 mg/kg alle 8 Wochen oder
- Wiederholungstherapie: Infusionen mit 5 mg/kg alle 8 Wochen bei Wiederauftreten der Krankheitssymptomatik (siehe „Wiederholungstherapie“ unten und Abschnitt 4.4).

Obwohl vergleichende Daten fehlen, deuten begrenzte Daten bei Patienten, die zunächst auf 5 mg/kg angesprochen hatten, dann aber einen Verlust des Ansprechens zeigten, auf ein Wiederansprechen bei einer Dosiserhöhung hin (siehe Abschnitt 5.1). Die Fortführung der Behandlung sollte bei Patienten, die nach Dosiserhöhung kein Anzeichen eines therapeutischen Nutzens aufweisen, sorgfältig überdacht werden.

Bei Morbus Crohn liegen nur begrenzte Erfahrungen mit der Wiederholungstherapie bei Wiederauftreten der Symptomatik vor. Vergleichsdaten zum Nutzen-Risiko-Verhältnis für die Alternativstrategien für die weitere Therapie fehlen.

Colitis ulcerosa
Eine Dosis von 5 mg/kg wird als intravenöse Infusion verabreicht, gefolgt von weiteren Infusionen mit 5 mg/kg 2 und 6 Wochen nach der ersten Infusion, danach alle 8 Wochen.

Aus den vorhandenen Daten geht hervor, dass ein klinisches Ansprechen auf die Therapie üblicherweise innerhalb von 14 Wochen, d. h. nach 3 Dosen, erfolgt. Die Fortführung der Behandlung sollte bei Patienten, die innerhalb dieser Zeit kein Anzeichen eines therapeutischen Nutzens aufweisen, sorgfältig überdacht werden.

Ankylosierende Spondylitis
Eine Dosis von 5 mg/kg wird als intravenöse Infusion verabreicht, gefolgt von weiteren Infusionen mit 5 mg/kg 2 und 6 Wochen nach der ersten Infusion, danach alle 6 bis 8 Wochen. Bei einem ausbleibenden Ansprechen auf die Therapie nach 6 Wochen (d. h. nach 2 Dosen) sollte keine weitere Therapie mit Infliximab erfolgen.

Psoriasis-Arthritis
Eine Dosis von 5 mg/kg wird als intravenöse Infusion verabreicht, gefolgt von weiteren Infusionen mit 5 mg/kg 2 und 6 Wochen nach der ersten Infusion, danach alle 8 Wochen.

Psoriasis
Eine Dosis von 5 mg/kg wird als intravenöse Infusion verabreicht, gefolgt von weiteren Infusionen mit jeweils 5 mg/kg 2 und 6 Wochen nach der ersten Infusion, danach alle 8 Wochen. Zeigt ein Patient nach 14 Wochen (d. h. nach 4 Dosen) kein Ansprechen, sollte die Therapie mit Infliximab nicht weitergeführt werden.

Wiederholungstherapie bei Morbus Crohn und bei rheumatoider Arthritis
Bei Wiederauftreten der Krankheitssymptomatik kann Infliximab innerhalb von 16 Wochen nach der letzten Infusion erneut verabreicht werden. In klinischen Studien traten verzögerte Überempfindlichkeitsreaktionen gelegentlich auf, auch nach einem Infliximab-freien Intervall von unter einem Jahr (siehe Abschnitte 4.4 und 4.8). Die Sicherheit und Wirksamkeit einer erneuten Anwendung nach einem Infliximab-freien Intervall von mehr als 16 Wochen sind nicht belegt. Dies gilt sowohl für Patienten mit Morbus Crohn als auch für Patienten mit rheumatoider Arthritis.

Wiederholungstherapie bei Colitis ulcerosa
Die Sicherheit und die Wirksamkeit einer Wiederholungstherapie sind nur für Infusionen alle 8 Wochen belegt (siehe Abschnitte 4.4 und 4.8).

Wiederholungstherapie bei ankylosierender Spondylitis
Die Sicherheit und die Wirksamkeit einer Wiederholungstherapie sind nur für Infusionen alle 6 bis 8 Wochen belegt (siehe Abschnitte 4.4 und 4.8).

Wiederholungstherapie bei Psoriasis-Arthritis
Die Sicherheit und die Wirksamkeit einer Wiederholungstherapie sind nur für Infusionen alle 8 Wochen belegt (siehe Abschnitte 4.4 und 4.8).

Wiederholungstherapie bei Psoriasis
Die begrenzten Erfahrungen, die zur erneuten Behandlung mit einer Einzeldosis Infliximab nach einer Therapiepause von 20 Wochen bei Psoriasis vorliegen, deuten auf eine verringerte Wirksamkeit und auf ein häufigeres Auftreten von leichten bis mittelschweren Infusionsreaktionen im Vergleich zum initialen Induktionstherapieregime hin (siehe Abschnitt 5.1).

Begrenzte Erfahrungen bezüglich einer Wiederholungstherapie mit einem erneuten Induktionstherapieregime nach einem Wiederauftreten der Krankheitssymptomatik weisen auf eine

höhere Inzidenz von Infusionsreaktionen, einschließlich schwerwiegender, verglichen mit einer 8-wöchigen Erhaltungstherapie hin (siehe Abschnitt 4.8).

Wiederholungstherapie bei allen Indikationen
Falls die Erhaltungstherapie unterbrochen wird und ein Neubeginn der Therapie erforderlich ist, wird die Anwendung eines erneuten Induktionsregimes nicht empfohlen (siehe Abschnitt 4.8). In diesem Fall ist mit Infliximab wieder als Einmaldosis zu beginnen, gefolgt von den oben beschriebenen Empfehlungen zur Erhaltungstherapie.

Besondere Patientengruppen

Ältere Patienten

Es wurden keine speziellen Studien mit Infliximab bei älteren Patienten durchgeführt. In klinischen Studien wurden keine bedeutenden altersbedingten Unterschiede bei der Clearance oder dem Verteilungsvolumen beobachtet. Es ist keine Dosisanpassung erforderlich (siehe Abschnitt 5.2). Für weitere Informationen über die Sicherheit von Infliximab bei älteren Patienten siehe Abschnitte 4.4 und 4.8.

Beeinträchtigung der Nieren- und/ oder Leberfunktion

Infliximab wurde bei diesen Patientenpopulationen nicht untersucht. Eine Dosierungsempfehlung kann nicht gegeben werden (siehe Abschnitt 5.2).

Kinder und Jugendliche

Morbus Crohn (6 bis 17 Jahre)
Eine Dosis von 5 mg/kg wird als intravenöse Infusion verabreicht. Der Erstinfusion folgen weitere Infusionen mit einer Dosis von 5 mg/kg nach 2 und 6 Wochen und danach alle 8 Wochen. Die derzeit vorliegenden Daten unterstützen keine Fortführung der Infliximab-Behandlung bei Kindern und Jugendlichen, die nicht innerhalb der ersten 10 Wochen auf diese Behandlung angesprochen haben (siehe Abschnitt 5.1).

Bei einigen Patienten kann ein kürzeres Dosierungsintervall erforderlich sein, um den klinischen Nutzen aufrecht zu erhalten, während für andere ein längeres Dosierungsintervall ausreichend sein kann. Patienten, deren Dosierungsintervall auf unter 8 Wochen verkürzt wurde, können ein erhöhtes Risiko für Nebenwirkungen haben. Eine Fortführung der Therapie mit einem verkürzten Dosierungsintervall muss bei Patienten sorgfältig überdacht werden, bei denen nach Änderung des Dosierungsintervalls keine Anzeichen eines zusätzlichen therapeutischen Nutzens erkennbar sind.

Die Sicherheit und Wirksamkeit von Infliximab bei Kindern unter 6 Jahren mit Morbus Crohn sind nicht erwiesen. Zurzeit vorliegende pharmakokinetische Daten werden in Abschnitt 5.2 beschrieben; eine Dosierungsempfehlung bei Kindern unter 6 Jahren kann jedoch nicht gegeben werden.

Colitis ulcerosa (6 bis 17 Jahre)
Eine Dosis von 5 mg/kg wird als intravenöse Infusion verabreicht. Im Anschluss daran werden nach 2 und 6 Wochen und danach alle 8 Wochen weitere Infusionen mit einer Dosis von 5 mg/kg verabreicht. Die derzeit vorliegenden Daten unterstützen keine Fortführung der Infliximab-Behandlung bei Kindern und Jugendlichen, die nicht innerhalb der ersten 8 Wochen auf diese Behandlung angesprochen haben (siehe Abschnitt 5.1).

Die Sicherheit und Wirksamkeit von Infliximab bei Kindern unter 6 Jahren mit Colitis ulcerosa sind nicht erwiesen. Zurzeit vorliegende pharmakokinetische Daten werden in Abschnitt 5.2 beschrieben; eine Dosierungsempfehlung bei Kindern unter 6 Jahren kann jedoch nicht gegeben werden.

Psoriasis
Die Sicherheit und Wirksamkeit von Infliximab bei Kindern und Jugendlichen unter 18 Jahren sind für die Indikation Psoriasis nicht erwiesen. Zurzeit vorliegende Daten werden in Abschnitt 5.2 beschrieben; eine Dosierungsempfehlung kann jedoch nicht gegeben werden.

Juvenile idiopathische Arthritis, Psoriasis-Arthritis und ankylosierende Spondylitis
Die Sicherheit und Wirksamkeit von Infliximab bei Kindern und Jugendlichen unter 18 Jahren sind für die Indikationen juvenile idiopathische Arthritis, Psoriasis-Arthritis und ankylosierende Spondylitis nicht erwiesen. Zurzeit vorliegende Daten werden in Abschnitt 5.2 beschrieben; eine Dosierungsempfehlung kann jedoch nicht gegeben werden.

Juvenile rheumatoide Arthritis
Die Sicherheit und Wirksamkeit von Infliximab bei Kindern und Jugendlichen unter 18 Jahren sind für die Indikation juvenile rheumatoide Arthritis nicht erwiesen. Zurzeit vorliegende Daten werden in den Abschnitten 4.8 und 5.2 beschrieben, eine Dosierungsempfehlung kann jedoch nicht gegeben werden.

Art der Anwendung

Infliximab ist intravenös über einen Zeitraum von 2 Stunden zu verabreichen. Alle Patienten, denen Infliximab verabreicht wurde, sind nach der Infusion mindestens 1 bis 2 Stunden hinsichtlich akuter Reaktionen im Zusammenhang mit einer Infusion zu beobachten. Eine Notfallausrüstung wie z. B. Adrenalin, Antihistaminika, Kortikosteroide und geeignetes Instrumentarium für eine künstliche Beatmung muss zur Verfügung stehen. Die Patienten können z. B. mit einem Antihistaminikum, Hydrokortison und/ oder Paracetamol vorbehandelt werden, ebenso kann die Infusionsgeschwindigkeit gesenkt werden, um das Risiko für Reaktionen im Zusammenhang mit einer Infusion herabzusetzen, vor allem, wenn bereits früher derartige Reaktionen aufgetreten sind (siehe Abschnitt 4.4).

Verkürzte Infusionen bei Indikationen für Erwachsene

Bei sorgfältig ausgewählten erwachsenen Patienten, die mindestens 3 initiale 2-stündige Infliximab-Infusionen (Induktionsphase) vertragen haben und eine Erhaltungstherapie bekommen, kann eine Verabreichung nachfolgender Infusionen über einen Zeitraum von nicht weniger als 1 Stunde erwogen werden. Wenn bei einer verkürzten Infusion eine Infusionsreaktion auftritt, sollte bei zukünftigen Infusionen eine langsamere Infusionsgeschwindigkeit in Betracht gezogen werden, wenn die Behandlung fortgeführt werden soll. Verkürzte Infusionen mit Dosierungen > 6 mg/kg wurden nicht untersucht (siehe Abschnitt 4.8).

Hinweise zur Zubereitung und zur Verabreichung siehe Abschnitt 6.6.

4.3 Gegenanzeigen

Überempfindlichkeit gegen den Wirkstoff, gegen andere murine Proteine oder einen der in Abschnitt 6.1 genannten sonstigen Bestandteile.

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

Patienten mit mäßiggradiger oder schwerer Herzinsuffizienz (NYHA-Klasse III/ IV) (siehe Abschnitte 4.4 und 4.8).

4.4 Besondere Warnhinweise und Vorsichtsmaßnahmen für die Anwendung

Rückverfolgbarkeit

Um die Rückverfolgbarkeit biologischer Arzneimittel zu verbessern, müssen die Bezeichnung des Arzneimittels und die Chargenbezeichnung des angewendeten Arzneimittels eindeutig dokumentiert werden.

Infusionsreaktionen und Überempfindlichkeit

Infliximab wurde mit akuten Reaktionen im Zusammenhang mit einer Infusion, die einen anaphylaktischen Schock und verzögerte Überempfindlichkeitsreaktionen einschlossen, in Zusammenhang gebracht (siehe Abschnitt 4.8).

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

Es können sich Antikörper gegen Infliximab entwickeln, die mit einer erhöhten Häufigkeit für Infusionsreaktionen in Zusammenhang gebracht wurden. Bei einem geringen Anteil der Infusionsreaktionen handelte es sich um schwerwiegende allergische Reaktionen. Ein Zusammenhang zwischen der Bildung von Antikörpern gegen Infliximab und einem kürzeren therapeutischen Ansprechen wurde beschrieben. Die begleitende Anwendung von Immunmodulatoren war mit einer geringeren Inzidenz an Antikörpern gegen Infliximab und einer geringeren Häufigkeit von Infusionsreaktionen assoziiert. Die Wirkung einer immunmodulatorischen Begleittherapie war bei intervallweise behandelten Patienten ausgeprägter als bei den Patienten, die eine Erhaltungstherapie erhielten. Patienten, die Immunsuppressiva vor oder während der Behandlung mit Infliximab absetzen, haben ein höheres Risiko, diese Antikörper zu bilden. Antikörper gegen Infliximab sind nicht immer in Serumproben nachweisbar. Bei Auftreten von schweren Reaktionen muss eine symptomatische Behandlung eingeleitet werden und weitere Infliximab-Infusionen dürfen nicht erfolgen (siehe Abschnitt 4.8).

In klinischen Studien wurden verzögerte Überempfindlichkeitsreaktionen berichtet. Verfügbare Daten deuten auf ein erhöhtes Risiko für eine verzögerte Überempfindlichkeit mit zunehmender Länge des Infliximab-freien Intervalls hin. Die Patienten müssen darauf hingewiesen werden, dass sie sich bei einer verzögert auftretenden Nebenwirkung unverzüglich an ihren Arzt wenden müssen (siehe Abschnitt 4.8). Falls Patienten nach langer Zeit wiederbehandelt werden, müssen sie hinsichtlich des Auftretens der Symptomatik einer verzögerten Überempfindlichkeitsreaktion sorgfältig überwacht werden.

Infektionen

Die Patienten sind in Bezug auf Infektionen, einschließlich Tuberkulose, vor, während und nach der Behandlung mit Infliximab genau zu überwachen. Da die Elimination von Infliximab bis zu 6 Monate dauern kann, sollte die Beobachtung über diesen Zeitraum fortgesetzt werden. Eine weitere Behandlung mit Infliximab darf nicht erfolgen, wenn der Patient schwere Infektionen oder Sepsis entwickelt.

Die Anwendung von Infliximab bei Patienten mit chronischen Infektionen bzw. mit einer Anamnese von rezidivierenden Infektionen, einschließlich begleitender immunsuppressiver Therapie, ist sorgfältig zu erwägen. Die Patienten sollten auf mögliche Risikofaktoren für Infektionen hingewiesen werden und mögliche Risikofaktoren meiden.

Tumor-Nekrose-Faktor alpha (TNF_{α}) vermittelt Entzündungen und moduliert zelluläre Immunantworten. Experimentelle Daten zeigen, dass TNF_{α} für die Beseitigung von intrazellulären Infektionen wichtig ist. Klinische Erfahrungen zeigen, dass Abwehrreaktionen des Wirtsorganismus gegen Infektionen bei einigen mit Infliximab behandelten Patienten beeinträchtigt sind.

Es ist zu beachten, dass die Blockade des TNF_{α} die Symptome einer Infektion wie z. B. Fieber maskieren kann. Das frühzeitige Erkennen atypischer klinischer Manifestationen schwerer Infektionen

und typischer klinischer Manifestation seltener und ungewöhnlicher Infektionen ist entscheidend, um Verzögerungen der Diagnosestellung und Behandlung zu verringern.

Patienten, die TNF-Blocker erhalten, können leichter schwere Infektionen bekommen.

Tuberkulose und andere bakterielle Infektionen einschließlich Sepsis und Pneumonie, invasive Pilzinfektionen, virale und andere opportunistische Infektionen wurden bei mit Infliximab behandelten Patienten beobachtet, einige davon mit tödlichem Ausgang; die am häufigsten berichteten opportunistischen Infektionen mit einer Mortalitätsrate > 5 % schließen Pneumocystose, Candidose, Listeriose und Aspergillose ein.

Patienten, die während einer Behandlung mit Infliximab eine neue Infektion entwickeln, sollten engmaschig überwacht und vollständig diagnostisch beurteilt werden. Die Gabe von Infliximab sollte unterbrochen werden, wenn ein Patient eine neue schwere Infektion oder Sepsis entwickelt, und es ist eine geeignete antimikrobielle oder antifungale Therapie einzuleiten, bis die Infektion unter Kontrolle ist.

Tuberkulose

Es wurde über Fälle von aktiver Tuberkulose bei mit Infliximab behandelten Patienten berichtet. Es sollte beachtet werden, dass es sich bei der Mehrzahl dieser Berichte um eine extrapulmonale Tuberkulose handelte, die sich entweder als lokal begrenzte oder aber disseminierte Erkrankung zeigte.

Bevor mit der Infliximab-Behandlung begonnen wird, müssen alle Patienten hinsichtlich einer aktiven oder inaktiven („latenten") Tuberkulose untersucht werden. Die Diagnostik sollte eine detaillierte medizinische Anamnese, einschließlich einer Tuberkulosevorerkrankung oder eines möglichen Kontakts zu Tuberkulose-Kranken und einer vorherigen und/ oder derzeitigen immunsuppressiven Therapie, umfassen. Geeignete Untersuchungen (z. B. Tuberkulinhauttest, Thoraxröntgenaufnahme und/ oder Interferon-Gamma-Release Assay) sollten bei allen Patienten durchgeführt werden (lokale Empfehlungen können bestehen). Es wird empfohlen, dass die Durchführung dieser Untersuchungen in der Patientenkarte festgehalten wird. Die verschreibenden Ärzte werden an das Risiko falsch-negativer Tuberkulinhauttest-Ergebnisse insbesondere bei schwerkranken oder immunsupprimierten Patienten erinnert.

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

Falls eine latente Tuberkulose vermutet wird, sollte ein Arzt mit Erfahrung in der Behandlung von Tuberkulose konsultiert werden. In den nachfolgend beschriebenen Fällen sollte das Nutzen-Risiko-Verhältnis einer Infliximab-Therapie sorgfältig abgewogen werden.

Falls eine inaktive („latente") Tuberkulose diagnostiziert wird, so muss eine Behandlung der latenten Tuberkulose mit einer Anti-Tuberkulose-Therapie entsprechend den lokalen Empfehlungen vor der Verabreichung von Infliximab eingeleitet werden.

Bei Patienten, die einige oder signifikante Risikofaktoren für eine Tuberkulose und einen negativen Test auf latente Tuberkulose haben, sollte vor Beginn der Infliximab-Behandlung eine Anti-Tuberkulose-Therapie erwogen werden.

Bei Patienten mit einer latenten oder aktiven Tuberkulose in der Vergangenheit, bei der keine Bestätigung über eine angemessene Therapie vorliegt, sollte ebenfalls vor der Infliximab-Behandlung eine Anti-Tuberkulose-Therapie erwogen werden.

Einige Fälle von aktiver Tuberkulose wurden bei Patienten, die während und nach der Behandlung einer latenten Tuberkulose mit Infliximab behandelt wurden, berichtet.

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

Invasive Pilzinfektionen

Bei Patienten, die Infliximab erhalten und eine ernsthafte systemische Erkrankung entwickeln, liegt der Verdacht einer invasiven Pilzinfektion wie Aspergillose, Candidose, Pneumocystose, Histoplasmose, Kokzidioidomykose oder Blastomykose nahe. Bei der Untersuchung dieser Patienten muss frühzeitig ein in der Diagnostik und Therapie invasiver Pilzinfektionen erfahrener Arzt herangezogen werden.

Invasive Pilzinfektionen kommen eher disseminiert als lokal begrenzt vor. Bei manchen Patienten mit aktiver Infektion können Antigen- und Antikörpertests negativ ausfallen. Bei der diagnostischen Abklärung muss eine geeignete empirische antimykotische Therapie in Betracht gezogen werden, wobei sowohl das Risiko schwerer Pilzinfektionen als auch die Risiken der antimykotischen Therapie zu beachten sind.

Bei Patienten, die in Regionen gewohnt haben oder in Regionen gereist sind, in denen invasive Pilzinfektionen wie z. B. Histoplasmose, Kokzidioidomykose oder Blastomykose endemisch vorkommen, sind Nutzen und Risiko einer Infliximab-Behandlung vor deren Beginn sorgfältig abzuwägen.

Morbus Crohn mit Fistelbildung

Bei Patienten mit Morbus Crohn mit Fistelbildung und akut eitrigen Fisteln darf die Therapie mit Infliximab erst eingeleitet werden, nachdem eine mögliche Infektionsquelle, insbesondere ein Abszess, ausgeschlossen wurde (siehe Abschnitt 4.3).

Hepatitis-B(HBV)-Reaktivierung

Eine Reaktivierung einer Hepatitis B trat bei Patienten auf, die chronische Träger dieses Virus sind und die mit einem TNF-Antagonisten einschließlich Infliximab behandelt wurden. Einige Fälle endeten tödlich.

Die Patienten sind auf das Vorliegen einer HBV-Infektion zu testen, bevor die Behandlung mit Infliximab eingeleitet wird. Bei Patienten, die positiv auf eine HBV-Infektion getestet werden, wird empfohlen, einen in der Behandlung der Hepatitis B erfahrenen Arzt zu konsultieren. Träger des HBV, die einer Behandlung mit Infliximab bedürfen, sollten während der Therapie und bis mehrere Monate nach Therapieende eng auf Anzeichen und Symptome einer aktiven HBV-Infektion hin überwacht werden. Ausreichende Daten über die Behandlung von Patienten, die Träger von HBV sind, mit einer antiviralen Therapie in Verbindung mit einem TNF-Antagonisten zur Verhinderung einer HBV-Reaktivierung liegen nicht vor. Bei Patienten, bei denen es zu einer HBV-Reaktivierung kommt, sollte die Therapie mit Infliximab abgebrochen und eine effektive antivirale Therapie mit angemessener unterstützender Behandlung eingeleitet werden.

Hepatobiliäre Ereignisse

Fälle von Ikterus und nicht infektiöser Hepatitis, einige mit Merkmalen einer Autoimmunhepatitis, wurden nach Markteinführung von Infliximab beobachtet. Isolierte Fälle von Leberversagen, die zu Lebertransplantation oder zum Tod führten, traten auf. Patienten mit Symptomen oder Anzeichen einer Leberfunktionsstörung sollten auf Hinweise einer Leberschädigung untersucht werden. Falls sich ein Ikterus und/ oder ALT-Erhöhungen um mindestens das Fünffache des oberen Normalwertes entwickeln, sollte Infliximab abgesetzt werden und eine umfassende Untersuchung der Abweichung erfolgen.

Gleichzeitige Anwendung eines TNF-alpha-Inhibitors und Anakinra

Ernsthafte Infektionen und Neutropenie wurden in klinischen Studien bei gleichzeitiger Gabe von Anakinra und einer anderen TNFα-blockierenden Substanz, Etanercept, beobachtet. Ein zusätzlicher klinischer Nutzen verglichen mit der alleinigen Gabe von Etanercept wurde nicht beobachtet. Die Art der Nebenwirkungen, die bei der Kombination der Etanercept- und Anakinra-Therapie beobachtet wurden, lassen darauf schließen, dass gleiche Toxizitäten auch durch die Kombination von Anakinra und anderen TNFα-blockierenden Substanzen entstehen können. Deshalb wird die Kombination von Infliximab und Anakinra nicht empfohlen.

Gleichzeitige Anwendung eines TNF-alpha-Inhibitors und Abatacept

In klinischen Studien war die gleichzeitige Anwendung von TNF-Antagonisten und Abatacept mit einem erhöhten Risiko für Infektionen einschließlich schwerwiegenden Infektionen verglichen mit der alleinigen Gabe eines TNF-Antagonisten verbunden, ohne einen erhöhten klinischen Nutzen. Die Kombination von Infliximab und Abatacept wird nicht empfohlen.

Gleichzeitige Anwendung mit anderen biologischen Arzneimitteln

Es liegen unzureichende Informationen zur gleichzeitigen Anwendung von Infliximab mit anderen biologischen Arzneimitteln vor, die zur Behandlung derselben Erkrankungen wie Infliximab eingesetzt werden. Von der gleichzeitigen Anwendung von Infliximab mit diesen biologischen Arzneimitteln wird aufgrund eines möglicherweise erhöhten Risikos von Infektionen und anderen potenziellen pharmakologischen Interaktionen abgeraten.

Wechsel zwischen biologischen DMARDs

Es wird zur Vorsicht geraten und Patienten müssen weiterhin überwacht werden, wenn von einem biologischen DMARD auf ein anderes gewechselt wird, da eine überlappende biologische Aktivität das Risiko für Nebenwirkungen, einschließlich Infektionen, weiter erhöhen kann.

Impfungen

Es wird empfohlen – falls möglich – den Impfstatus bei den Patienten vor Beginn der Inflectra-Therapie gemäß den aktuellen Impfempfehlungen zu vervollständigen. Patienten unter Behandlung mit Infliximab können mehrere Impfungen gleichzeitig erhalten, außer mit Lebendimpfstoffen (siehe Abschnitte 4.5 und 4.6)

In einer Subgruppe von 90 erwachsenen Patienten mit rheumatoider Arthritis aus der ASPIRE-Studie zeigte ein ähnlich hoher Anteil der Patienten in jeder Behandlungsgruppe (Methotrexat plus: Placebo [n = 17], 3 mg/kg [n = 27] oder 6 mg/kg Infliximab [n = 46]) einen zweifachen, d. h. wirksamen Anstieg der Titer nach Verabreichung eines polyvalenten Pneumokokkenimpfstoffs, was darauf hindeutet, dass Infliximab die T-Zell-unabhängige humorale Immunantwort nicht beeinträchtigte. In der Literatur veröffentlichte Studien zu verschiedenen Indikationen (z. B. rheumatoide Arthritis, Psoriasis, Morbus Crohn) legen jedoch nahe, dass während der Behandlung mit TNF-Blockern, einschließlich Infliximab, erhaltene Impfungen mit Nicht-lebend-Impfstoffen eine niedrigere Immunantwort auslösen können als bei Patienten, die keine TNF-Blocker erhalten.

Lebendimpfstoffe/ Infektiöse therapeutische Agenzien

Es liegen begrenzte Daten zum Ansprechen auf Impfungen mit Lebendimpfstoffen oder zur Sekundärübertragung von Infektionen durch Lebendimpfstoffe bei unter Anti-TNF-Behandlung stehenden Patienten vor. Die Anwendung von Lebendimpfstoffen kann zu klinischen Infektionen, einschließlich disseminierten Infektionen, führen. Die gleichzeitige Anwendung von Lebendimpfstoffen mit Infliximab wird nicht empfohlen.

Exposition von Säuglingen *in utero*

Bei Säuglingen, die *in utero* gegenüber Infliximab exponiert waren, wurde über tödlich verlaufende disseminierte BCG (*Bacillus-CalmetteGuérin*)-Infektionen in Folge einer Anwendung von BCG-Impfstoff nach der Geburt berichtet. Bei Säuglingen, die *in utero* gegenüber Infliximab exponiert waren, wird vor Anwendung von Lebendimpfstoffen eine Wartezeit von zwölf Monaten nach der Geburt empfohlen. Falls der Infliximab-Serumspiegel beim Säugling nicht nachweisbar ist oder die Anwendung von Infliximab auf das erste Trimester der Schwangerschaft beschränkt war, könnte die Anwendung eines Lebendimpfstoffs zu einem früheren Zeitpunkt in Betracht gezogen werden, falls ein eindeutiger klinischer Nutzen für den jeweiligen Säugling besteht (siehe Abschnitt 4.6).

Exposition von Säuglingen über die Muttermilch

Die Anwendung von Lebendimpfstoffen bei Säuglingen, die gestillt werden, während die Mutter Infliximab erhält, wird nicht empfohlen, außer ein Infliximab-Serumspiegel ist beim Säugling nicht nachweisbar (siehe Abschnitt 4.6).

Infektiöse therapeutische Agenzien

Andere Anwendungen von infektiösen therapeutischen Agenzien wie attenuierten (abgeschwächten) Bakterien (z. B. Blaseninstillation mit BCG zur Krebsbehandlung) könnten zu klinischen Infektionen, einschließlich disseminierten Infektionen, führen. Es wird empfohlen, infektiöse therapeutische Agenzien nicht gleichzeitig mit Infliximab zu verabreichen.

Autoimmunprozesse

Der durch die Anti-TNF-Behandlung bedingte relative TNF_{α}-Mangel kann zur Auslösung eines Autoimmunprozesses führen. Entwickelt ein Patient nach der Behandlung mit Infliximab Symptome, die auf ein Lupus-ähnliches Syndrom hinweisen, und fällt der Antikörperbefund gegen doppelsträngige DNA positiv aus, darf eine weitere Behandlung mit Infliximab nicht erfolgen (siehe Abschnitt 4.8).

Neurologische Ereignisse

Die Anwendung von TNF-Blockern, einschließlich Infliximab, wurde mit Fällen von erstmaligem Auftreten oder Verschlechterung der klinischen Symptome und/ oder radiologischem Nachweis einer demyelinisierenden Erkrankung des Zentralnervensystems, einschließlich Multiple Sklerose, sowie mit einer peripheren demyelinisierenden Erkrankung, einschließlich des Guillain-Barré-Syndroms, in Verbindung gebracht. Bei Patienten mit vorbestehenden oder kürzlich aufgetretenen demyelinisierenden Erkrankungen muss vor der Einleitung der Therapie mit Infliximab das Nutzen-Risiko-Verhältnis der Anti-TNF-Behandlung sorgfältig abgewogen werden. Ein Absetzen von Infliximab muss in Betracht gezogen werden, wenn diese Erkrankungen sich entwickeln.

Maligne und lymphoproliferative Erkrankungen

In den kontrollierten Zeitabschnitten von klinischen Studien zu TNF-blockierenden Substanzen wurden bei den Patienten, die einen TNF-Blocker erhielten, mehr Fälle von malignen Erkrankungen einschließlich Lymphomen beobachtet als bei den Kontrollpatienten. Während klinischer Studien in allen zugelassenen Infliximab-Indikationen war die Inzidenz von Lymphomen bei mit Infliximab behandelten Patienten höher als in der Allgemeinbevölkerung erwartet, aber das Auftreten von Lymphomen war selten. Nach Markteinführung wurden Fälle von Leukämie bei Patienten berichtet, die mit einem TNF-Antagonisten behandelt wurden. Es besteht ein erhöhtes Grundrisiko für Lymphome und Leukämie bei Patienten, die an einer langjährigen, hochaktiven, entzündlichen rheumatoiden Arthritis leiden, was eine Risikoeinschätzung erschwert.

In einer exploratorischen, klinischen Studie zur Beurteilung der Anwendung von Infliximab bei Patienten mit mittelschwerer bis schwerer chronisch-obstruktiver Lungenerkrankung (*chronic*

obstructive pulmonary disease, COPD) wurde bei den mit Infliximab behandelten Patienten häufiger über maligne Erkrankungen berichtet als bei Patienten in der Kontrollgruppe. Alle Patienten hatten eine Vorgeschichte als starke Raucher. Vorsicht ist angezeigt für die Behandlung von Patienten mit einem erhöhten Risiko für maligne Erkrankungen infolge starken Rauchens.

Nach dem derzeitigen Erkenntnisstand kann ein Risiko für die Entwicklung von Lymphomen oder anderen Malignomen bei Patienten, die mit einer TNF-blockierenden Substanz behandelt werden, nicht ausgeschlossen werden (siehe Abschnitt 4.8). Für Patienten mit malignen Erkrankungen in der Vorgeschichte oder Patienten, die eine maligne Erkrankung entwickeln und weiterbehandelt werden sollen, sollte eine TNF-blockierende Therapie mit Vorsicht gewählt werden.

Vorsicht ist auch bei Patienten mit Psoriasis und einer extensiven immunsuppressiven Therapie oder längerfristigen PUVA-Behandlung in der Vorgeschichte angebracht.

Es wurden maligne Erkrankungen, einige mit tödlichem Ausgang, bei Kindern, Jugendlichen und jungen Erwachsenen (bis zu 22 Jahre alt) beschrieben, die mit TNF-Blockern behandelt wurden (Beginn der Therapie im Alter von ≤ 18 Jahren), einschließlich Infliximab nach Markteinführung. Ungefähr die Hälfte der Fälle waren Lymphome. Bei den anderen Fällen handelte es sich um sehr unterschiedliche maligne Erkrankungen, darunter seltene maligne Erkrankungen, die in der Regel mit Immunsuppression assoziiert sind. Ein Risiko für die Entwicklung maligner Erkrankungen bei Patienten, die mit TNF-Blockern behandelt werden, kann nicht ausgeschlossen werden.

Nach Markteinführung wurden Fälle von hepatosplenalen T-Zell-Lymphomen (HSTCL) bei Patienten beschrieben, die mit TNF-Blockern einschließlich Infliximab behandelt wurden. Diese seltene Form des T-Zell-Lymphoms hat einen sehr aggressiven Krankheitsverlauf und verläuft meistens tödlich. Fast alle diese Patienten hatten eine Behandlung mit AZA oder 6-MP begleitend oder unmittelbar vor Gabe eines TNF-Blockers erhalten. Die überwiegende Mehrheit der Infliximab-Fälle trat bei Patienten mit Morbus Crohn oder Colitis ulcerosa auf und die meisten wurden bei adoleszenten oder jungen erwachsenen Männern beschrieben. Das potenzielle Risiko der Kombination von AZA oder 6-MP und Infliximab sollte sorgfältig abgewogen werden. Ein Risiko für die Entwicklung eines hepatosplenalen T-Zell-Lymphoms bei Patienten, die mit Infliximab behandelt werden, kann nicht ausgeschlossen werden (siehe Abschnitt 4.8).

Bei Patienten, die mit TNF-Blockern behandelt werden, einschließlich Infliximab, wurden Melanome und Merkelzell-Karzinome berichtet (siehe Abschnitt 4.8). Es wird zu regelmäßigen Hautuntersuchungen geraten, insbesondere bei Patienten mit Risikofaktoren für Hautkrebs.

Eine populationsbasierte retrospektive Kohortenstudie, bei der Daten aus schwedischen nationalen Gesundheitsregistern verwendet wurden, fand eine erhöhte Inzidenz von Zervixkarzinomen bei Frauen mit rheumatoider Arthritis, die mit Infliximab behandelt wurden, im Vergleich zu Biologika-naiven Patientinnen oder der allgemeinen Bevölkerung, einschließlich jener im Alter über 60 Jahren. Bei Frauen, die mit Infliximab behandelt werden, sollten weiterhin regelmäßige Vorsorgeuntersuchungen durchgeführt werden, einschließlich Frauen über 60 Jahren.

Alle Patienten mit Colitis ulcerosa, die ein erhöhtes Risiko für eine Dysplasie oder ein Kolonkarzinom haben (z. B. Patienten mit seit langer Zeit bestehender Colitis ulcerosa oder primär sklerosierender Cholangitis) oder die in der Vorgeschichte eine Dysplasie oder ein Kolonkarzinom aufweisen, sollten vor der Therapie und während des Krankheitsverlaufs in regelmäßigen Intervallen auf Dysplasien untersucht werden. Diese Untersuchung sollte eine Koloskopie und Biopsien gemäß lokalen Empfehlungen einschließen. Die derzeitige Datenlage deutet nicht darauf hin, dass eine Behandlung mit Infliximab einen Einfluss auf das Risiko für eine Entwicklung von Dysplasien oder eines Kolonkarzinoms hat.

Da ein möglicherweise erhöhtes Risiko einer Krebsentstehung bei Patienten mit neu diagnostizierten Dysplasien, die mit Infliximab behandelt werden, nicht gesichert ist, sollten Risiko und Nutzen einer Fortführung der Therapie für den individuellen Patienten durch den Kliniker sorgfältig abgewogen werden.

Herzinsuffizienz

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

Hämatologische Reaktionen

Es wurde über Fälle von Panzytopenie, Leukopenie, Neutropenie und Thrombozytopenie bei Patienten berichtet, die mit TNF-Blockern behandelt wurden, unter anderem Infliximab. Allen Patienten muss geraten werden, unverzüglich einen Arzt aufzusuchen, falls bei ihnen Anzeichen und Symptome auftreten, die auf eine Blutdyskrasie (z. B. anhaltendes Fieber, Blutergüsse, Blutungen, Blässe) hindeuten. Ein Abbruch der Infliximab-Therapie sollte bei Patienten mit bestätigten erheblichen hämatologischen Auffälligkeiten in Erwägung gezogen werden.

Andere

Die lange Halbwertszeit von Infliximab sollte in Betracht gezogen werden, wenn chirurgische Maßnahmen beabsichtigt sind. Ein Patient, der einen chirurgischen Eingriff benötigt, während er Infliximab erhält, sollte im Hinblick auf infektiöse und nicht-infektiöse Komplikationen engmaschig überwacht werden, und geeignete Maßnahmen sind zu ergreifen (siehe Abschnitt 4.8).

Das Ausbleiben eines Ansprechens auf die Behandlung eines Morbus Crohn könnte durch das Vorliegen einer fixierten fibrotischen Striktur bedingt sein, welche eine chirurgische Behandlung erfordern könnte. Es gibt keine Hinweise darauf, dass Infliximab fibrotische Strikturen verschlimmert oder verursacht.

Besondere Patientengruppen

Ältere Patienten

Bei mit Infliximab behandelten Patienten, die 65 Jahre oder älter waren, traten schwere Infektionen häufiger auf als bei Patienten, die jünger als 65 Jahre waren. Bei einigen war der Ausgang letal. Bei der Behandlung älterer Patienten ist das Infektionsrisiko besonders zu beachten (siehe Abschnitt 4.8).

Kinder und Jugendliche

Infektionen
In klinischen Studien wurden Infektionen bei einem höheren Anteil der Kinder und Jugendlichen berichtet als bei erwachsenen Patienten (siehe Abschnitt 4.8).

Impfungen
Es wird empfohlen - falls möglich - bei Kindern und Jugendlichen vor Beginn der Infliximab-Therapie alle Impfungen gemäß den aktuellen Impfempfehlungen durchzuführen. Kinder und Jugendliche unter Behandlung mit Infliximab können mehrere Impfungen gleichzeitig erhalten, außer mit Lebendimpfstoffen (siehe Abschnitte 4.5 und 4.6).

Malignome und lymphoproliferative Erkrankungen
Nach Markteinführung wurden maligne Erkrankungen, einige mit tödlichem Ausgang, bei Kindern, Jugendlichen und jungen Erwachsenen (bis zu 22 Jahre alt) beschrieben, die mit TNF-Blockern, einschließlich Infliximab, behandelt wurden (Beginn der Therapie im Alter von ≤ 18 Jahren). Ungefähr die Hälfte der Fälle waren Lymphome. Bei den anderen Fällen handelte es sich um sehr unterschiedliche maligne Erkrankungen, darunter seltene maligne Erkrankungen, die in der Regel mit Immunsuppression assoziiert sind. Das Risiko für die Entwicklung maligner Erkrankungen bei

Kindern und Jugendlichen, die mit TNF-Blockern behandelt werden, kann nicht ausgeschlossen werden.

Nach Markteinführung wurden Fälle von hepatosplenalen T-Zell-Lymphomen bei Patienten beschrieben, die mit TNF-Blockern einschließlich Infliximab behandelt wurden. Diese seltene Form des T-Zell-Lymphoms hat einen sehr aggressiven Krankheitsverlauf und verläuft meistens tödlich. Fast alle diese Patienten hatten eine Behandlung mit AZA oder 6-MP begleitend oder unmittelbar vor Gabe eines TNF-Blockers erhalten. Die überwiegende Mehrheit der Infliximab-Fälle trat bei Patienten mit Morbus Crohn oder Colitis ulcerosa auf und die meisten wurden bei adoleszenten oder jungen erwachsenen Männern beschrieben. Das potenzielle Risiko der Kombination von AZA oder 6-MP und Infliximab sollte sorgfältig abgewogen werden. Ein Risiko für die Entwicklung eines hepatosplenalen T-Zell-Lymphoms bei Patienten, die mit Infliximab behandelt werden, kann nicht ausgeschlossen werden (siehe Abschnitt 4.8).

Natriumgehalt

Inflectra enthält weniger als 1 mmol Natrium (23 mg) pro Dosis, d. h. es ist nahezu „natriumfrei“. Inflectra wird jedoch mit 9 mg/ml (0,9 %iger) Natriumchlorid-Infusionslösung verdünnt. Dies ist bei Patienten unter einer kontrollierten natriumarmen Diät zu berücksichtigen (siehe Abschnitt 6.6).

4.5 Wechselwirkungen mit anderen Arzneimitteln und sonstige Wechselwirkungen

Es wurden keine Studien zur Erfassung von Wechselwirkungen durchgeführt.

Bei Patienten mit rheumatoider Arthritis, Psoriasis-Arthritis und bei Morbus-Crohn-Patienten liegen Hinweise darauf vor, dass bei einer gleichzeitigen Behandlung mit Methotrexat oder sonstigen Immunmodulatoren die Bildung von Antikörpern gegen Infliximab reduziert wird und dass die Plasmakonzentrationen von Infliximab ansteigen. Diese Ergebnisse sind jedoch aufgrund von methodischen Grenzen bei der Serumanalyse auf Infliximab und auf Antikörper gegen Infliximab unsicher.

Kortikosteroide scheinen die Pharmakokinetik von Infliximab nicht in klinisch relevanter Weise zu beeinflussen.

Die Kombination von Infliximab mit anderen biologischen Arzneimitteln zur Behandlung derselben Erkrankungen wie Infliximab, einschließlich Anakinra und Abatacept, wird nicht empfohlen (siehe Abschnitt 4.4).

Lebendimpfstoffe sollten nicht gleichzeitig mit Infliximab verabreicht werden. Bei Säuglingen, die *in utero* gegenüber Infliximab exponiert waren, sollten Lebendimpfstoffe bis 12 Monate nach der Geburt ebenfalls nicht verabreicht werden. Falls der Infliximab-Serumspiegel beim Säugling nicht nachweisbar ist oder die Anwendung von Infliximab auf das erste Trimester der Schwangerschaft beschränkt war, könnte die Anwendung eines Lebendimpfstoffs zu einem früheren Zeitpunkt in Betracht gezogen werden, falls ein eindeutiger klinischer Nutzen für den jeweiligen Säugling besteht (siehe Abschnitt 4.4).

Die Anwendung von Lebendimpfstoffen bei Säuglingen, die gestillt werden, während die Mutter Infliximab erhält, wird nicht empfohlen, außer ein Infliximab-Serumspiegel ist beim Säugling nicht nachweisbar (siehe Abschnitte 4.4 und 4.6).

Infektiöse therapeutische Agenzien sollten nicht gleichzeitig mit Infliximab verabreicht werden (siehe Abschnitt 4.4).

4.6 Fertilität, Schwangerschaft und Stillzeit

Frauen im gebärfähigen Alter

Frauen im gebärfähigen Alter sollen die Anwendung einer adäquaten Empfängnisverhütung zur Vermeidung einer Schwangerschaft in Betracht ziehen und sollen diese über mindestens 6 Monate nach der letzten Infliximab-Behandlung fortführen.

Schwangerschaft

Die moderate Anzahl prospektiv erfasster, Infliximab-exponierter Schwangerschaften, die mit einer Lebendgeburt mit bekanntem Ausgang endeten, einschließlich annähernd 1 100 Schwangerschaften, die im ersten Trimester exponiert waren, zeigte bei den Neugeborenen keine erhöhte Rate an Fehlbildungen.

Basierend auf einer Beobachtungsstudie in Nordeuropa wurde ein erhöhtes Risiko (OR; 95 % KI; p-Wert) für Kaiserschnitt (1,50; 1,14-1,96; p = 0,0032), Frühgeburt (1,48; 1,05-2,09; p = 0,024), zu geringe Größe für das Gestationsalter (2,79; 1,54-5,04; p = 0,0007) und niedriges Geburtsgewicht (2,03; 1,41-2,94; p = 0,0002) bei Frauen festgestellt, die während der Schwangerschaft gegenüber Infliximab exponiert waren (mit oder ohne Immunmodulatoren/ Kortikosteroiden, 270 Schwangerschaften), im Vergleich zu Frauen, die nur Immunmodulatoren und/ oder Kortikosteroide erhalten hatten (6.460 Schwangerschaften). Der potenzielle Einfluss einer Exposition gegenüber Infliximab und/ oder des Schweregrades der zugrunde liegenden Erkrankung hinsichtlich der o. g. Auffälligkeiten ist ungeklärt.

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

Die verfügbare klinische Erfahrung ist begrenzt. Infliximab soll während der Schwangerschaft nur dann angewendet werden, wenn dies eindeutig erforderlich ist.

Infliximab ist plazentagängig und wurde bis zu 12 Monate nach der Geburt im Serum von Säuglingen nachgewiesen. Säuglinge könnten nach Exposition *in utero* gegenüber Infliximab ein erhöhtes Infektionsrisiko haben, einschließlich für schwerwiegende disseminierte Infektionen, die tödlich verlaufen können. Eine Verabreichung von Lebendimpfstoffen (z. B. BCG-Impfstoff) an Säuglinge, die in *utero* Infliximab ausgesetzt waren, ist bis 12 Monate nach der Geburt nicht zu empfehlen (siehe Abschnitte 4.4 und 4.5). Falls der Infliximab-Serumspiegel beim Säugling nicht nachweisbar ist oder die Anwendung von Infliximab auf das erste Trimester der Schwangerschaft beschränkt war, könnte die Anwendung eines Lebendimpfstoffs zu einem früheren Zeitpunkt in Betracht gezogen werden, falls ein eindeutiger klinischer Nutzen für den jeweiligen Säugling besteht. Fälle von Agranulozytose wurden ebenfalls berichtet (siehe Abschnitt 4.8).

Stillzeit

Begrenzte Daten aus der publizierten Literatur zeigen, dass niedrige Spiegel von Infliximab in Muttermilch nachgewiesen wurden, mit einer Konzentration von bis zu 5 % des mütterlichen Infliximab-Serumspiegels. Nach Exposition über die Muttermilch wurde Infliximab auch im Serum von Säuglingen nachgewiesen. Obwohl die systemische Exposition eines gestillten Säuglings voraussichtlich gering ist, da Infliximab zum Großteil im Gastrointestinaltrakt abgebaut wird, wird die Anwendung von Lebendimpfstoffen bei Säuglingen, die gestillt werden, während die Mutter Infliximab erhält, nicht empfohlen, außer ein Infliximab-Serumspiegel ist beim Säugling nicht nachweisbar. Eine Anwendung von Infliximab könnte während der Stillzeit in Betracht gezogen werden.

Fertilität

Es gibt nur ungenügende präklinische Daten, um Rückschlüsse auf die Auswirkungen von Infliximab auf die Fertilität und die Fortpflanzungsfähigkeit zu ziehen (siehe Abschnitt 5.3).

4.7 Auswirkungen auf die Verkehrstüchtigkeit und die Fähigkeit zum Bedienen von Maschinen

Inflectra kann einen geringen Einfluss auf die Verkehrstüchtigkeit und die Fähigkeit zum Bedienen von Maschinen haben. Schwindelgefühl kann nach der Anwendung von Infliximab auftreten (siehe Abschnitt 4.8).

4.8 Nebenwirkungen

Zusammenfassung des Sicherheitsprofils

Die häufigste in klinischen Studien berichtete Nebenwirkung *(Adverse Drug Reaction, ADR)* war die Infektion des oberen Respirationstraktes, welche bei 25,3 % der mit Infliximab behandelten Patienten auftrat, im Vergleich zu 16,5 % der Kontrollpatienten. Die schwerwiegendsten ADRs, welche mit der Anwendung von TNF-Blockern verbunden sind und für Infliximab berichtet wurden, beinhalten HBV-Reaktivierung, dekompensierte Herzinsuffizienz (*congestive heart failure,* CHF), schwerwiegende Infektionen (einschließlich Sepsis, opportunistische Infektionen und Tuberkulose), Serumkrankheit (Überempfindlichkeitsreaktionen vom verzögerten Typ), hämatologische Reaktionen, systemischer Lupus erythematodes/ Lupus-ähnliches Syndrom, demyelinisierende Erkrankungen, hepatobiliäre Ereignisse, Lymphom, HSTCL, Leukämie, Merkelzell-Karzinom, Melanom, maligne Erkrankungen bei Kindern und Jugendlichen, Sarkoidose/ Sarkoid-ähnliche Reaktionen, intestinaler oder perianaler Abszess (bei Morbus Crohn) und schwere Infusionsreaktionen (siehe Abschnitt 4.4).

Tabellarische Liste der Nebenwirkungen

Tabelle 1 führt alle ADRs auf, die auf Erfahrungen aus klinischen Studien beruhen sowie zusätzlich auch die Nebenwirkungen (einige mit letalem Ausgang), über die nach Markteinführung berichtet wurde. Innerhalb der Organsysteme sind die Nebenwirkungen nach der Häufigkeit mit folgender Einteilung aufgeführt: sehr häufig (≥ 1/10); häufig (≥ 1/100, < 1/10); gelegentlich (≥ 1/1 000, < 1/100); selten (≥ 1/10 000, < 1/1 000); sehr selten (< 1/10 000); nicht bekannt (Häufigkeit auf Grundlage der verfügbaren Daten nicht abschätzbar). Innerhalb jeder Häufigkeitsgruppe werden die Nebenwirkungen nach abnehmendem Schweregrad angegeben.

Tabelle 1
Nebenwirkungen in klinischen Studien und aus Erfahrungen nach Markteinführung

Infektionen und parasitäre Erkrankungen	
Sehr häufig:	Virusinfektion (z. B. Influenza, Herpes-Virus-Infektionen).
Häufig:	Bakterielle Infektionen (z. B. Sepsis, Zellulitis, Abszess).
Gelegentlich:	Tuberkulose, Pilzinfektionen (z. B. Candidose, Onychomykose).
Selten:	Meningitis, Infektionen durch opportunistische Erreger (wie invasive Pilzinfektionen [Pneumocystose, Histoplasmose, Aspergillose, Kokzidioidomykose, Kryptokokkose, Blastomykose], bakterielle Infektionen [atypische mykobakterielle, Listeriose, Salmonellose] und Virusinfektionen [Cytomegalievirus]), parasitäre Infektionen, Reaktivierung einer Hepatitis B.
Nicht bekannt:	Durchbruchinfektion nach Impfung (nach Exposition *in utero* gegenüber Infliximab)*.
Gutartige, bösartige und nicht spezifizierte Neubildungen (einschl. Zysten und Polypen)	
Selten:	Lymphom, Non-Hodgkin-Lymphom, Morbus Hodgkin, Leukämie, Melanom, Zervixkarzinom.
Nicht bekannt:	Hepatosplenale T-Zell-Lymphome (hauptsächlich bei Adoleszenten und jungen erwachsenen Männern mit Morbus Crohn oder Colitis ulcerosa), Merkelzell-Karzinom, Kaposi-Sarkom.
Erkrankungen des Blutes und des Lymphsystems	
Häufig:	Neutropenie, Leukopenie, Anämie, Lymphadenopathie.
Gelegentlich:	Thrombozytopenie, Lymphopenie, Lymphozytose.
Selten:	Agranulozytose (einschließlich bei Säuglingen, die *in utero* gegenüber Infliximab exponiert wurden), thrombotisch-thrombozytopenische Purpura, Panzytopenie, hämolytische Anämie, idiopathische thrombozytopenische Purpura.
Erkrankungen des Immunsystems	
Häufig:	Allergische Reaktionen des Respirationstrakts.
Gelegentlich:	Anaphylaktische Reaktionen, Lupus-ähnliches Syndrom, Serumkrankheit oder Serumkrankheit-ähnliche Reaktionen.
Selten:	Anaphylaktischer Schock, Vaskulitis, Sarkoid-ähnliche Reaktionen.
Stoffwechsel- und Ernährungsstörungen	
Gelegentlich:	Dyslipidämie.
Psychiatrische Erkrankungen	
Häufig:	Depression, Schlaflosigkeit.
Gelegentlich:	Amnesie, Agitation, Verwirrtheit, Somnolenz, Nervosität.
Selten:	Apathie.
Erkrankungen des Nervensystems	
Sehr häufig:	Kopfschmerzen.
Häufig:	Schwindelgefühl/ Benommenheit, Hypästhesie, Parästhesie.
Gelegentlich:	Krampfanfälle, Neuropathie.
Selten:	Myelitis transversa, demyelinisierende Erkrankung des Zentralnervensystems (Multiple-Sklerose-artige Erkrankungen und Optikusneuritis), periphere demyelinisierende Erkrankungen (z. B. Guillain-Barré-Syndrom, chronisch-entzündliche demyelinisierende Polyneuropathie und multifokale motorische Neuropathie).
Nicht bekannt:	Apoplektischer Insult in engem zeitlichen Zusammenhang mit der Infusion.
Augenerkrankungen	
Häufig:	Konjunktivitis.
Gelegentlich:	Keratitis, periorbitales Ödem, Hordeolum.
Selten:	Endophthalmitis.
Nicht bekannt:	Vorübergehender Sehverlust, der während oder innerhalb von 2 Stunden nach Infusion auftritt.
Herzerkrankungen	
Häufig:	Tachykardie, Herzklopfen.
Gelegentlich:	Herzinsuffizienz (Neuauftreten oder Verschlimmerung einer Herzinsuffizienz), Arrhythmie, Synkope, Bradykardie.

Selten:	Zyanose, Perikarderguss.
Nicht bekannt:	Myokardiale Ischämie/ Herzinfarkt.
Gefäßerkrankungen	
Häufig:	Hypotonie, Hypertonie, Ekchymose, Hitzewallungen, Flush.
Gelegentlich:	Periphere Ischämie, Thrombophlebitis, Hämatom.
Selten:	Kreislaufversagen, Petechien, Gefäßspasmus.
Erkrankungen der Atemwege, des Brustraums und Mediastinums	
Sehr häufig:	Infektion des oberen Respirationstrakts, Sinusitis.
Häufig:	Infektion des unteren Respirationstrakts (z. B. Bronchitis, Pneumonie), Dyspnoe, Epistaxis.
Gelegentlich:	Lungenödem, Bronchospasmus, Pleuritis, Pleuraerguss.
Selten:	Interstitielle Lungenerkrankung (einschließlich schnell fortschreitende Erkrankung, Lungenfibrose und Pneumonitis).
Erkrankungen des Gastrointestinaltrakts	
Sehr häufig:	Abdominalschmerzen, Übelkeit.
Häufig:	Gastrointestinalblutung, Diarrhö, Dyspepsie, gastroösophagealer Reflux, Obstipation.
Gelegentlich:	Darmwandperforation, Darmstenose, Divertikulitis, Pankreatitis, Cheilitis.
Leber- und Gallenerkrankungen	
Häufig:	Leberfunktionsstörung, erhöhte Transaminasen.
Gelegentlich:	Hepatitis, Leberzellschaden, Cholezystitis.
Selten:	Autoimmunhepatitis, Ikterus.
Nicht bekannt:	Leberversagen.
Erkrankungen der Haut und des Unterhautgewebes	
Häufig:	Neuauftreten oder Verschlechterung einer Psoriasis, einschließlich pustulöser Formen einer Psoriasis (primär palmar/ plantar), Urtikaria, Ausschlag, Pruritus, Hyperhidrose, Hauttrockenheit, Pilzdermatitis, Ekzem, Alopezie.
Gelegentlich:	Blasenbildung, Seborrhö, Rosacea, Hautpapillome, Hyperkeratose, Pigmentanomalie.
Selten:	Toxisch epidermale Nekrolyse, Stevens-Johnson-Syndrom, Erythema multiforme, Furunkulose, lineare blasenbildende IgA-Dermatose (LAD), akute generalisierte exanthematische Pustulose (AGEP), Lichenoide Reaktionen.
Nicht bekannt:	Verschlimmerung der Symptome einer Dermatomyositis.
Skelettmuskulatur-, Bindegewebs- und Knochenerkrankungen	
Häufig:	Arthralgie, Myalgie, Rückenschmerzen.
Erkrankungen der Nieren und Harnwege	
Häufig:	Harnwegsinfektion.
Gelegentlich:	Pyelonephritis.
Erkrankungen der Geschlechtsorgane und der Brustdrüse	
Gelegentlich:	Vaginitis.
Allgemeine Erkrankungen und Beschwerden am Verabreichungsort	
Sehr häufig:	Reaktion im Zusammenhang mit einer Infusion, Schmerzen.
Häufig:	Brustkorbschmerzen, Ermüdung/ Fatigue, Fieber, Reaktion an der Injektionsstelle, Frösteln, Ödem.
Gelegentlich:	Verzögerte Wundheilung.
Selten:	Granulomatöse Läsion.
Untersuchungen	
Gelegentlich:	Autoantikörper positiv, Gewicht erhöht[1].
Selten:	Komplementfaktor anomal.
Verletzung, Vergiftung und durch Eingriffe bedingte Komplikationen	
Nicht bekannt:	Komplikation nach einem Eingriff (einschließlich infektiöser und nicht-infektiöser Komplikationen)

* einschließlich boviner Tuberkulose (disseminierte BCG-Infektion), siehe Abschnitt 4.4

[1] Zu Monat 12 der kontrollierten Phase der klinischen Studien bei Erwachsenen betrug der Median der Gewichtszunahme über alle Indikationen 3,50 kg für die mit Infliximab behandelten Patienten, gegenüber 3,00 kg bei Patienten, die Placebo erhielten. Der Median der Gewichtszunahme bei Indikationen entzündlicher Darmerkrankungen betrug 4,14 kg für die mit Infliximab behandelten Patienten, gegenüber 3,00 kg bei Patienten, die Placebo erhielten, und bei rheumatologischen Indikationen betrug die mediane Gewichtszunahme 3,40 kg für die mit Infliximab behandelten Patienten, gegenüber 3,00 kg bei Patienten, die Placebo erhielten.

Beschreibung ausgewählter Nebenwirkungen

Reaktionen im Zusammenhang mit einer Infusion

Eine Reaktion im Zusammenhang mit einer Infusion war im Rahmen klinischer Studien definiert als jegliches unerwünschte Ereignis, das während der Infusion oder innerhalb von 1 Stunde nach einer Infusion auftrat. In klinischen Studien der Phase III kam es bei 18 % der mit Infliximab behandelten Patienten im Vergleich zu 5 % der mit Placebo behandelten Patienten zu einer Reaktion im Zusammenhang mit einer Infusion. Insgesamt erlitt ein höherer Anteil der Patienten, die eine Infliximab-Monotherapie erhielten, eine Reaktion im Zusammenhang mit einer Infusion, verglichen mit Patienten, die Infliximab mit begleitenden Immunmodulatoren erhielten. Etwa 3 % der Patienten brachen die Therapie wegen Reaktionen im Zusammenhang mit einer Infusion ab, wobei sich alle Patienten mit oder ohne medizinische Therapie wieder erholten. Von den mit Infliximab behandelten Patienten, bei denen eine Infusionsreaktion während der Induktionsphase bis Woche 6 auftrat, erlitten 27 % eine Infusionsreaktion während der Erhaltungsphase in Woche 7 bis Woche 54. Von den Patienten, bei denen keine Infusionsreaktion während der Induktionsphase auftrat, erlitten 9 % eine Infusionsreaktion während der Erhaltungsphase.

In einer klinischen Studie bei Patienten mit rheumatoider Arthritis (ASPIRE) waren die Infusionen für die 3 ersten Infusionen über 2 Stunden zu verabreichen. Die Dauer der nachfolgenden Infusionen konnte bei Patienten, die keine schwerwiegende Infusionsreaktion erlitten, auf nicht unter 40 Minuten verkürzt werden. In dieser Studie erhielten 66 % der Patienten (686 von 1 040) mindestens eine verkürzte Infusion über 90 Minuten oder weniger und 44 % der Patienten (454 von 1 040) erhielten mindestens eine verkürzte Infusion über 60 Minuten oder weniger. Von den mit Infliximab behandelten Patienten, die mindestens eine verkürzte Infusion erhielten, traten Reaktionen im Zusammenhang mit einer Infusion bei 15 % der Patienten und ernsthafte Infusionsreaktionen bei 0,4 % der Patienten auf.

In einer klinischen Studie bei Patienten mit Morbus Crohn (SONIC) traten bei 16,6 % (27/ 163) der mit Infliximab-Monotherapie behandelten Patienten, bei 5 % (9/ 179) der mit einer Kombination von Infliximab und AZA behandelten Patienten und bei 5,6 % (9/ 161) der mit AZA-Monotherapie behandelten Patienten Reaktionen im Zusammenhang mit einer Infusion auf. Eine schwerwiegende Infusionsreaktion (< 1 %) trat bei einem Patienten unter Infliximab-Monotherapie auf.

Erfahrungen nach Markteinführung zeigen Fälle von Anaphylaxie-ähnlichen Reaktionen einschließlich laryngeale/ pharyngeale Ödeme und schwere Bronchospasmen sowie Krampfanfälle, die mit der Gabe von Infliximab assoziiert waren (siehe Abschnitt 4.4).

Über Fälle von vorübergehendem Sehverlust wurde berichtet, die während oder innerhalb von zwei Stunden nach der Infliximab-Infusion auftraten. Ereignisse (in einigen Fällen mit tödlichem Verlauf) von myokardialer Ischämie/ Herzinfarkt und Arrhythmien wurden berichtet, einige davon in engem zeitlichen Zusammenhang mit der Infusion von Infliximab; Fälle von apoplektischem Insult in engem zeitlichen Zusammenhang mit der Infusion von Infliximab wurden ebenfalls berichtet.

Infusionsreaktionen nach Wiederholungstherapie mit Infliximab

In einer klinischen Studie bei Patienten mit mäßiger bis schwerer Psoriasis wurden die Wirksamkeit und Sicherheit einer Langzeit-Erhaltungstherapie gegenüber einer Wiederholungstherapie mit einem Induktionstherapieregime mit Infliximab (maximal 4 Infusionen nach 0, 2, 6 und 14 Wochen) nach

einem erneuten Auftreten der Krankheitssymptomatik untersucht. Die Patienten erhielten keine begleitende immunsuppressive Therapie. In der Gruppe mit Wiederholungstherapie erlitten 4 % (8/ 219) der Patienten eine schwerwiegende Infusionsreaktion gegenüber < 1 % (1/ 222) bei der Erhaltungstherapie. Die meisten der schwerwiegenden Infusionsreaktionen traten während der zweiten Infusion in Woche 2 auf. Der Zeitabstand zwischen der letzten Erhaltungsdosis und der ersten Dosis der erneuten Induktionstherapie lag bei 35-231 Tagen. Die Symptome schlossen Dyspnoe, Urtikaria, Gesichtsödeme und Hypotonie ein, waren jedoch nicht hierauf begrenzt. In allen Fällen wurde die Infliximab-Behandlung abgebrochen und/ oder eine andere Behandlung eingeleitet, was zu einem kompletten Rückgang der Symptome führte.

Verzögerte Überempfindlichkeit

Verzögerte Überempfindlichkeitsreaktionen traten in klinischen Studien gelegentlich auf, auch nach einem Infliximab-freien Intervall von weniger als 1 Jahr. In den Studien zur Psoriasis traten verzögerte Überempfindlichkeitsreaktionen im frühen Therapieverlauf auf. Anzeichen und Symptome schlossen Myalgie und/ oder Arthralgie mit Fieber und/ oder Ausschlag ein, bei einigen Patienten traten Pruritus, Gesichts-, Hand- oder Lippenödeme, Dysphagie, Urtikaria, Hals- und Kopfschmerzen auf.

Für das Auftreten von verzögerten Überempfindlichkeitsreaktionen nach einem Infliximab-freien Intervall von mehr als 1 Jahr sind nur unzureichende Daten verfügbar, aber begrenzte Daten aus klinischen Studien deuten auf ein erhöhtes Risiko für eine verzögerte Überempfindlichkeit mit zunehmender Länge des Infliximab-freien Intervalls hin (siehe Abschnitt 4.4).

In einer 1-jährigen Studie mit wiederholten Infusionen bei Patienten mit Morbus Crohn (ACCENT-I-Studie) betrug die Inzidenz an Serumkrankheit-ähnlichen Reaktionen 2,4 %.

Immunogenität

Patienten, die Antikörper gegen Infliximab entwickelten, neigten eher (ungefähr 2- bis 3-mal häufiger) dazu, Reaktionen im Zusammenhang mit einer Infusion zu zeigen. Die gleichzeitige Gabe von Immunsuppressiva schien die Häufigkeit von Reaktionen im Zusammenhang mit einer Infusion zu reduzieren.

In klinischen Studien, in denen Einzel- und Mehrfachdosen von Infliximab im Bereich von 1 bis 20 mg/kg angewendet wurden, wurden Antikörper gegen Infliximab bei 14 % der Patienten mit einer immunsuppressiven Therapie und bei 24 % der Patienten ohne immunsuppressive Therapie nachgewiesen. Bei Patienten mit rheumatoider Arthritis, welche das empfohlene Dosierungsschema zur Wiederholungsbehandlung mit Methotrexat erhalten hatten, entwickelten 8 % der Patienten Antikörper gegen Infliximab. 15 % der Patienten mit Psoriasis-Arthritis, die 5 mg/kg Infliximab mit oder ohne Methotrexat erhielten, bildeten Antikörper. Diese traten bei 4 % der Patienten auf, die vor der Anwendung von Infliximab Methotrexat erhalten hatten, und bei 26 % der Patienten, die vor der Anwendung von Infliximab kein Methotrexat erhalten hatten. Bei Morbus-Crohn-Patienten, die eine Erhaltungstherapie erhielten, traten bei insgesamt 3,3 % der Patienten, die Immunsuppressiva erhielten, und bei 13,3 % der Patienten, die keine Immunsuppressiva erhielten, Antikörper gegen Infliximab auf. Bei den intervallweise behandelten Patienten war die Inzidenz der Antikörperbildung 2-3-mal höher. Aufgrund methodischer Grenzen schloss jedoch ein negatives Ergebnis das Vorhandensein von Antikörpern gegen Infliximab nicht aus. Bei einigen Patienten, die hohe Titer von Antikörpern gegen Infliximab entwickelten, lag ein Hinweis auf eine verminderte Wirksamkeit vor. Unter den Psoriasis-Patienten, die mit Infliximab als Erhaltungstherapie behandelt wurden und nicht gleichzeitig Immunmodulatoren erhielten, entwickelten ungefähr 28 % Antikörper gegen Infliximab (siehe Abschnitt 4.4: „Infusionsreaktionen und Überempfindlichkeit“).

Infektionen

Tuberkulose und andere bakterielle Infektionen einschließlich Sepsis und Pneumonie, invasive Pilzinfektionen, virale und andere opportunistische Infektionen wurden bei mit Infliximab behandelten Patienten beobachtet. Einige dieser Infektionen hatten einen tödlichen Ausgang; die am häufigsten

berichteten opportunistischen Infektionen mit einer Mortalitätsrate > 5 % schließen Pneumocystose, Candidose, Listeriose und Aspergillose ein (siehe Abschnitt 4.4).

In den klinischen Studien wurden 36 % der mit Infliximab behandelten Patienten im Vergleich zu 25 % der mit Placebo behandelten Patienten gegen Infektionen behandelt.

In Studien zur rheumatoiden Arthritis war die Häufigkeit von schwerwiegenden Infektionen, einschließlich Pneumonie, bei Patienten, die Infliximab in Kombination mit Methotrexat erhielten, höher als bei Patienten, die Methotrexat allein erhielten, insbesondere bei Dosierungen von 6 mg/kg oder höher (siehe Abschnitt 4.4).

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

Malignome und lymphoproliferative Erkrankungen

In klinischen Studien mit Infliximab, in denen 5 780 Patienten behandelt wurden, dies entspricht 5 494 Patientenjahren, wurden in 5 Fällen ein Lymphom und in 26 Fällen maligne Erkrankungen ohne Lymphome festgestellt. Demgegenüber wurden bei 1 600 mit Placebo behandelten Patienten, entsprechend 941 Patientenjahren, kein Lymphom und eine maligne Erkrankung ohne Lymphom festgestellt.

In einer Langzeitnachbeobachtung klinischer Studien mit Infliximab von bis zu 5 Jahren, entsprechend 6 234 Patientenjahren (3 210 Patienten), wurden 5 Fälle von Lymphomen und 38 Fälle von malignen Erkrankungen ohne Lymphom berichtet.

Fälle bösartiger Erkrankungen, einschließlich Lymphom, wurden auch aus Erhebungen nach Markteinführung berichtet (siehe Abschnitt 4.4).

In einer klinischen Forschungsstudie, die Patienten mit mittelschwerer bis schwerer COPD einschloss, die entweder Raucher oder ehemalige Raucher waren, wurden 157 erwachsene Patienten mit Infliximab in vergleichbaren Dosen wie bei rheumatoider Arthritis oder Morbus Crohn behandelt. Neun dieser Patienten entwickelten maligne Erkrankungen, darunter ein Lymphom. Die mediane Nachbeobachtungszeit betrug 0,8 Jahre (Inzidenz 5,7 % [95% -KI 2,65 %-10,6 %]). Unter den 77 Kontrollpatienten wurde über eine maligne Erkrankung berichtet (die mediane Nachbeobachtungszeit betrug 0,8 Jahre; Inzidenz 1,3 % [95% -KI 0,03 %-7,0 %]). Die Mehrzahl der malignen Erkrankungen entwickelte sich in der Lunge oder im Kopf- und Halsbereich.

In einer populationsbasierten retrospektiven Kohortenstudie fand man eine erhöhte Inzidenz an Zervixkarzinomen bei Frauen mit rheumatoider Arthritis, die mit Infliximab behandelt wurden verglichen mit Biologika-naiven Patientinnen oder der Allgemeinbevölkerung, einschließlich jener im Alter von über 60 Jahren (siehe Abschnitt 4.4).

Es wurden nach Markteinführung zusätzlich Fälle des hepatosplenalen T-Zell-Lymphoms bei Patienten beschrieben, die mit Infliximab behandelt wurden. Die überwiegende Mehrheit dieser Fälle trat bei Patienten mit Morbus Crohn oder Colitis ulcerosa auf, die meisten waren adoleszente oder junge erwachsene Männer (siehe Abschnitt 4.4).

Herzinsuffizienz

In einer Phase-II-Studie zur Beurteilung von Infliximab bei dekompensierter Herzinsuffizienz (CHF) wurde bei mit Infliximab behandelten Patienten eine höhere Inzidenz an Mortalität aufgrund einer Verschlechterung der Herzinsuffizienz gefunden, insbesondere bei denen, die mit der höheren Dosis von 10 mg/kg (d. h. dem Doppelten der zugelassenen Höchstdosis) behandelt wurden. In dieser Studie

wurden 150 Patienten mit NYHA-Klasse III-IV CHF (linksventrikuläre Auswurffraktion ≤ 35 %) mit 3 Infliximab-Infusionen mit 5 mg/kg, 10 mg/kg oder Placebo über 6 Wochen behandelt. Bis Woche 38 verstarben 9 von 101 mit Infliximab behandelten Patienten (2 unter 5 mg/kg und 7 unter 10 mg/kg) im Vergleich zu 1 Todesfall unter den 49 Placebo-Patienten.

Nach Markteinführung wurden Fälle von sich verschlechternder Herzinsuffizienz mit und ohne feststellbare begünstigende Faktoren bei Patienten, die mit Infliximab behandelt wurden, gemeldet. Weiterhin wurden nach Markteinführung Fälle von neu aufgetretener Herzinsuffizienz berichtet, auch bei Patienten ohne bekannte vorbestehende kardiovaskuläre Erkrankungen. Einige dieser Patienten waren jünger als 50 Jahre.

Hepatobiliäre Ereignisse

In klinischen Studien wurden geringe und moderate Erhöhungen der ALT und AST bei Patienten, die Infliximab erhielten, ohne Progression bis zu einer schweren Leberschädigung, beobachtet. Erhöhungen der ALT ≥ 5 x Upper Limit of Normal (ULN = obere Normwertgrenze) wurden beobachtet (siehe Tabelle 2). Erhöhungen der Aminotransferasen (ALT häufiger als AST) wurden bei Patienten, die Infliximab erhielten, in einem größeren Umfang beobachtet als in den Kontrollgruppen, sowohl bei Anwendung von Infliximab als Monotherapie als auch in Kombination mit anderen Immunsuppressiva. Die meisten Aminotransferase-Abweichungen waren vorübergehend, jedoch traten bei einer kleinen Anzahl von Patienten länger anhaltende Anstiege auf. Im Allgemeinen waren Patienten, die ALT- und AST-Anstiege entwickelten, symptomlos und die Abweichungen gingen sowohl unter Fortführung der Therapie als auch nach dem Absetzen von Infliximab oder einer Modifikation der begleitenden Therapie teilweise oder vollständig zurück. In Beobachtungen nach Markteinführung wurden bei Patienten, die Infliximab erhielten (siehe Abschnitt 4.4), Fälle von Ikterus und Hepatitis, einige mit Merkmalen der Autoimmunhepatitis, berichtet.

Tabelle 2
Anteil der Patienten mit erhöhter ALT-Aktivität in klinischen Studien

Indikation	Anzahl der Patienten[3]		Mediane Nachbeobachtung (Wo)[4]		≥ 3 x ULN		≥ 5 x ULN	
	Placebo	Infliximab	Placebo	Infliximab	Placebo	Infliximab	Placebo	Infliximab
Rheumatoide Arthritis[1]	375	1 087	58,1	58,3	3,2 %	3,9 %	0,8 %	0,9 %
Morbus Crohn[2]	324	1 034	53,7	54,0	2,2 %	4,9 %	0,0 %	1,5 %
Morbus Crohn bei Kindern und Jugendlichen	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 bei Kindern und Jugendlichen	N/A	60	N/A	49,4	N/A	6,7 %	N/A	1,7 %
Ankylosierende Spondylitis	76	275	24,1	101,9	0,0 %	9,5 %	0,0 %	3,6 %
Psoriasis-Arthritis	98	191	18,1	39,1	0,0 %	6,8 %	0,0 %	2,1 %

Indikation	Anzahl der Patienten[3]		Mediane Nachbeobachtung (Wo)[4]		≥ 3 x ULN		≥ 5 x ULN	
	Placebo	Infliximab	Placebo	Infliximab	Placebo	Infliximab	Placebo	Infliximab
Plaque-Psoriasis	281	1 175	16,1	50,1	0,4 %	7,7 %	0,0 %	3,4 %

[1] Placebo-Patienten erhielten Methotrexat, während Infliximab-Patienten sowohl Infliximab als auch Methotrexat erhielten.
[2] Placebo-Patienten in den 2 Phase-III-Studien zu Morbus Crohn, ACCENT I und ACCENT II, erhielten eine initiale Dosis von 5 mg/kg Infliximab zu Studienbeginn und erhielten Placebo in der Erhaltungsphase. Patienten, die für die Erhaltungsphase in die Placebo-Gruppe randomisiert wurden und später zu Infliximab wechselten, sind bei der ALT-Analyse in der Infliximab-Gruppe enthalten. Placebo-Patienten in der Phase-IIIb-Studie zu Morbus Crohn, SONIC, erhielten zusätzlich zu den Placebo-Infliximab-Infusionen eine tägliche Dosis von 2,5 mg/kg AZA als aktive Kontrolle.
[3] Anzahl der Patienten, bei denen die ALT bestimmt wurde.
[4] Mediane Nachbeobachtungsdauer hängt von den behandelten Patienten ab.

Antinukleäre Antikörper (ANA)/ Antikörper gegen doppelsträngige DNA (dsDNA)

Ungefähr die Hälfte der Patienten, die in klinischen Studien mit Infliximab behandelt wurden und bei denen vor der Behandlung ein negativer ANA-Befund vorlag, entwickelte während der Studie einen positiven ANA-Befund. Der entsprechende Anteil bei der Placebo-Gruppe betrug ca. ein Fünftel. Neue Antikörper gegen dsDNA bildeten sich bei etwa 17 % der mit Infliximab behandelten Patienten, verglichen mit 0 % der mit Placebo behandelten Patienten. Bei der letzten Evaluierung blieben 57 % der mit Infliximab behandelten Patienten anti-dsDNA-positiv. Von Lupus oder Lupus-ähnlichen Syndromen wurde jedoch nach wie vor nur gelegentlich berichtet (siehe Abschnitt 4.4).

Kinder und Jugendliche

Patienten mit juveniler rheumatoider Arthritis

Infliximab wurde in einer klinischen Studie mit 120 Patienten (im Alter von 4 bis 17 Jahren) mit aktiver juveniler rheumatoider Arthritis trotz vorangegangener Methotrexat-Behandlung untersucht. Die Patienten erhielten 3 oder 6 mg/kg Infliximab in einem 3-Dosen-Induktionsschema (Wochen 0, 2, 6 bzw. Wochen 14, 16, 20) gefolgt von einer Erhaltungstherapie jede 8. Woche in Kombination mit Methotrexat.

Infusionsreaktionen
Infusionsreaktionen traten bei 35 % der Patienten mit juveniler rheumatoider Arthritis auf, die 3 mg/kg erhielten, verglichen mit 17,5 % der Patienten, die 6 mg/kg erhielten. In der 3-mg/kg-Infliximab-Gruppe hatten 4 von 60 Patienten eine ernsthafte Infusionsreaktion und 3 Patienten berichteten eine mögliche anaphylaktische Reaktion (von denen 2 unter den ernsthaften Infusionsreaktionen waren). In der 6-mg/kg-Gruppe hatten 2 von 57 Patienten eine ernsthafte Infusionsreaktion, von denen einer eine mögliche anaphylaktische Reaktion hatte (siehe Abschnitt 4.4).

Immunogenität
Antikörper gegen Infliximab entwickelten 38 % der Patienten, die 3 mg/kg erhielten, verglichen mit 12 % der Patienten in der 6-mg/kg-Gruppe. Die Antikörper-Titer waren unter 3 mg/kg deutlich höher als unter 6 mg/kg.

Infektionen
Infektionen traten bei 68 % (41/ 60) der Kinder auf, die 3 mg/kg über 52 Wochen erhielten, bei 65 % (37/ 57) der Kinder, die Infliximab 6 mg/kg über 38 Wochen erhielten, und bei 47 % (28/ 60) der Kinder, die Placebo über 14 Wochen erhielten (siehe Abschnitt 4.4).

Kinder und Jugendliche mit Morbus Crohn

Über die folgenden Nebenwirkungen wurde in der REACH-Studie (siehe Abschnitt 5.1) häufiger bei Kindern und Jugendlichen mit Morbus Crohn als bei erwachsenen Morbus-Crohn-Patienten berichtet: Anämie (10,7 %), Blut im Stuhl (9,7 %), Leukopenie (8,7 %), Hautrötung (8,7 %), Virusinfektionen (7,8 %), Neutropenie (6,8 %), bakterielle Infektionen (5,8 %) und allergische Reaktionen im Bereich der Atemwege (5,8 %). Darüber hinaus wurden Knochenfrakturen (6,8 %) berichtet, ein Kausalzusammenhang wurde jedoch nicht festgestellt. Weitere Besonderheiten siehe nachfolgend.

Reaktionen im Zusammenhang mit Infusionen
In der REACH-Studie kam es bei 17,5 % der randomisierten Patienten zu einer oder mehreren Infusionsreaktionen. Es traten keine schwerwiegenden Infusionsreaktionen auf. 2 Patienten in der REACH-Studie hatten nicht schwerwiegende anaphylaktische Reaktionen.

Immunogenität
Antikörper gegen Infliximab entwickelten 3 (2,9 %) der Kinder und Jugendlichen.

Infektionen
In der REACH-Studie wurde über Infektionen bei 56,3 % der randomisierten Patienten, die mit Infliximab behandelt wurden, berichtet. Die Infektionen wurden häufiger bei Patienten berichtet, die alle 8 Wochen die Infusionen erhielten, im Gegensatz zu denen, die alle 12 Wochen die Infusionen erhielten (73,6 % bzw. 38,0 %). Dagegen wurde bei 3 Patienten, die alle 8 Wochen, und bei 4 Patienten, die alle 12 Wochen eine Erhaltungstherapie erhielten, über schwerwiegende Infektionen berichtet. Die Infektionen, über die am häufigsten berichtet wurde, waren Infektionen der oberen Atemwege und Pharyngitis, und die schweren Infektionen, über die am häufigsten berichtet wurde, waren Abszesse. Über drei Fälle von Pneumonie (eine schwerwiegend) und zwei Fälle von Herpes zoster (beide nicht schwerwiegend) wurde berichtet.

Colitis ulcerosa bei Kindern und Jugendlichen

Insgesamt entsprachen die Nebenwirkungen, die in der Studie zu Colitis ulcerosa bei Kindern und Jugendlichen (C0168T72) beschrieben wurden, den Nebenwirkungen, die in den Studien zu Colitis ulcerosa bei Erwachsenen (ACT 1 und ACT 2) berichtet wurden. Die in der Studie C0168T72 am häufigsten beschriebenen Nebenwirkungen waren Infektionen der oberen Atemwege, Pharyngitis, Abdominalschmerzen, Fieber und Kopfschmerzen. Die am häufigsten berichtete Nebenwirkung war eine Verschlechterung der Colitis ulcerosa mit einer höheren Inzidenz bei Patienten, die alle 12 Wochen Infusionen erhielten, als bei jenen, die alle 8 Wochen Infusionen erhielten.

Reaktionen im Zusammenhang mit Infusionen
Insgesamt traten bei 8 von 60 behandelten Patienten (13,3 %) eine oder mehrere Infusionsreaktionen auf, bei 4 von 22 Patienten (18,2 %) in der Gruppe, die alle 8 Wochen eine Erhaltungstherapie erhielt, und bei 3 von 23 Patienten (13,0 %) in der Gruppe, die alle 12 Wochen eine Erhaltungstherapie erhielt. Es wurden keine schwerwiegenden Infusionsreaktionen beschrieben. Alle Infusionsreaktionen waren leichten bis mittleren Schweregrades.

Immunogenität
Bis Woche 54 wurden bei 4 Patienten (7,7 %) Antikörper gegen Infliximab nachgewiesen.

Infektionen
In der Studie C0168T72 wurden bei 31 von 60 behandelten Patienten (51,7 %) Infektionen beschrieben, und 22 Patienten (36,7 %) benötigten eine orale oder parenterale antimikrobielle Therapie. In Bezug auf den Anteil an Patienten mit Infektionen waren die Studie C0168T72 und die Studie zu Morbus Crohn bei Kindern und Jugendlichen (REACH) vergleichbar, allerdings war dieser Anteil in der Studie C0168T72 höher als in den Studien zu Colitis ulcerosa bei Erwachsenen (ACT 1 und ACT 2). Die Gesamtinzidenz an Infektionen in der Studie C0168T72 betrug 59 % (13/ 22) in der Gruppe, die alle 8 Wochen eine Erhaltungstherapie erhielt, und 60,9 % (14/ 23) in der Gruppe, die alle 12 Wochen eine Erhaltungstherapie erhielt. Die häufigsten Infektionen des Respirationstrakts waren Infektionen der oberen Atemwege (12 % [7/ 60]) und Pharyngitis (8 % [5/ 60]). Bei 12 % aller behandelten Patienten (7/ 60) wurden schwerwiegende Infektionen beschrieben.

In dieser Studie umfasste die Gruppe der 12- bis 17-Jährigen mehr Patienten als die Gruppe der 6- bis 11-Jährigen (75,0 % [45/ 60] versus 25,0 % [15/ 60]). Wenngleich die Anzahl an Patienten in den einzelnen Subgruppen zu gering ist, um eine definitive Schlussfolgerung bezüglich der Auswirkung des Lebensalters auf die Sicherheit betreffende Ereignisse ziehen zu können, war der Anteil an Patienten, bei denen ein schwerwiegendes unerwünschtes Ereignis auftrat bzw. die die Studie aufgrund von unerwünschten Ereignissen abbrechen mussten, in der jüngeren Altersgruppe höher als in der älteren Altersgruppe. Während der Anteil an Patienten mit Infektionen in der jüngeren Altersgruppe ebenfalls höher war, war der Anteil an Patienten mit schwerwiegenden Infektionen in beiden Altersgruppen vergleichbar. Insgesamt waren der Anteil an unerwünschten Ereignissen und der Anteil an Infusionsreaktionen in der Gruppe der 6- bis 11-Jährigen und in der Gruppe der 12- bis 17-Jährigen vergleichbar.

Erfahrungen nach Markteinführung

Spontanmeldungen nach Markteinführung über schwerwiegende Nebenwirkungen mit Infliximab bei Kindern und Jugendlichen umfassten Malignome, einschließlich des hepatosplenalen T-Zell-Lymphoms, vorübergehende Anormalitäten der Leberenzyme, Lupus-ähnliche Syndrome und positive Autoantikörper (siehe Abschnitte 4.4 und 4.8).

Sonstige besondere Patientengruppen

Ältere Patienten

In klinischen Studien zur rheumatoiden Arthritis traten schwere Infektionen bei Patienten, die mit Infliximab plus Methotrexat behandelt wurden und 65 Jahre oder älter waren, häufiger auf (11,3 %) als bei Patienten, die jünger als 65 Jahre waren (4,6 %). Bei Patienten, die nur Methotrexat erhielten, betrug die Häufigkeit von schweren Infektionen 5,2 % bei Patienten, die 65 Jahre oder älter waren, im Vergleich zu 2,7 % bei Patienten, die jünger als 65 Jahre waren (siehe Abschnitt 4.4).

Meldung des Verdachts auf Nebenwirkungen

Die Meldung des Verdachts auf Nebenwirkungen nach der Zulassung ist von großer Wichtigkeit. Sie ermöglicht eine kontinuierliche Überwachung des Nutzen-Risiko-Verhältnisses des Arzneimittels. Angehörige von Gesundheitsberufen sind aufgefordert, jeden Verdachtsfall einer Nebenwirkung über das in Anhang V aufgeführte nationale Meldesystem anzuzeigen.

4.9 Überdosierung

Es wurden keine Fälle von Überdosierung berichtet. Einzeldosen von bis zu 20 mg/kg wurden ohne toxische Wirkungen verabreicht.

5. PHARMAKOLOGISCHE EIGENSCHAFTEN

5.1 Pharmakodynamische Eigenschaften

Pharmakotherapeutische Gruppe: Immunsuppressiva, Tumornekrosefaktor-alpha-(TNF_{α})-Inhibitoren, ATC-Code: L04AB02.

Inflectra ist ein Biosimilar-Arzneimittel.
Ein Biosimilar-Arzneimittel ist ein biologisches Arzneimittel, das derart entwickelt wurde, dass es einem bereits existierenden Arzneimittel („dem Referenzarzneimittel“) ähnelt. Ausführliche Informationen sind auf den Internetseiten der Europäischen Arzneimittel-Agentur https://www.ema.europa.eu/ verfügbar.

Wirkmechanismus

Infliximab ist ein chimärer, human-muriner, monoklonaler Antikörper, der mit hoher Affinität sowohl an lösliche als auch an transmembrane Formen von TNF_{α}, aber nicht an Lymphotoxin-α (TNF_{β}) bindet.

Pharmakodynamische Wirkungen

Infliximab hemmt die funktionelle Aktivität von TNF_{α} bei einer Vielzahl von *In-vitro*-Bioassays. Infliximab verhinderte die Erkrankung bei transgenen Mäusen, die Polyarthritis aufgrund einer veranlagungsbedingten Expression von menschlichem TNF_{α} entwickelt hatten. Wurde Infliximab nach dem Ausbruch der Krankheit verabreicht, so ermöglichte es eine Heilung der Gelenke mit Erosionen. *In vivo* bildet Infliximab rasch stabile Komplexe mit menschlichem TNF_{α}, ein Vorgang, der mit dem Verlust der TNF_{α}-Bioaktivität einhergeht.

In den Gelenken von Patienten mit rheumatoider Arthritis wurden erhöhte Konzentrationen von TNF_{α} gefunden. Sie korrelieren mit einer erhöhten Krankheitsaktivität. Bei rheumatoider Arthritis reduziert die Behandlung mit Infliximab sowohl die Infiltration von Entzündungszellen in den entzündeten Bereichen der Gelenke als auch die Expression von Molekülen, die die zelluläre Adhäsion, die Chemotaxis und den Abbau von Gewebe vermitteln. Nach der Behandlung mit Infliximab zeigten die Patienten im Vergleich zu den Ausgangswerten erniedrigte Spiegel von Serum-Interleukin 6 (IL-6) und C-reaktivem Protein (CRP) und - bei Patienten mit rheumatoider Arthritis und herabgesetzten Hämoglobinspiegeln – einen Anstieg des Hämoglobinwertes. Des Weiteren zeigten die Lymphozyten aus dem peripheren Blutkreislauf keine signifikante Erniedrigung in Bezug auf die Anzahl bzw. auf die proliferative Antwort gegenüber einer mitogenen Stimulation *in vitro* im Vergleich zu den Zellen von unbehandelten Patienten. Bei Psoriasis-Patienten führte die Behandlung mit Infliximab zu einer Verringerung der epidermalen Entzündung und zu einer Normalisierung der Keratinozytendifferenzierung in den Psoriasis-Plaques. Bei Psoriasis-Arthritis reduzierte eine kurzzeitige Behandlung mit Infliximab die Anzahl der T-Zellen und Blutgefäße in der Synovia und in der psoriatischen Haut.

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

Klinische Wirksamkeit und Sicherheit

Rheumatoide Arthritis bei Erwachsenen

Die Wirksamkeit von Infliximab wurde in zwei multizentrischen, randomisierten, doppelblinden Pivotalstudien geprüft: ATTRACT und ASPIRE. In beiden Studien war eine Begleitmedikation mit

stabilen Dosen von Folsäure, oralen Kortikosteroiden (≤ 10 mg/Tag) und/ oder nichtsteroidalen Antiphlogistika (*non-steroidal antiinflammatory drugs*, NSAIDs) zulässig.

Die primären Endpunkte waren die Reduktion der Symptomatik gemäß den Kriterien des *American College of Rheumatology* (ACR20 für ATTRACT, Landmark-ACR-N für ASPIRE), die Verhinderung von Gelenkschäden und die Verbesserung der körperlichen Funktionsfähigkeit. Eine Reduktion der Symptomatik war als mindestens 20 %ige Verbesserung (ACR20) in der Anzahl druckschmerzhafter und geschwollener Gelenke sowie in 3 der folgenden 5 Kriterien definiert: (1) Gesamturteil des Arztes, (2) Gesamturteil des Patienten, (3) Messung der Funktion/ Behinderung, (4) visuelle analoge Schmerzskala und (5) Blutkörperchensenkungsgeschwindigkeit oder C-reaktives Protein. ACR-N benutzt die gleichen Kriterien wie ACR20 und errechnet sich als niedrigste prozentuale Verbesserung der Anzahl geschwollener Gelenke, der Anzahl druckschmerzhafter Gelenke und des Medians der verbleibenden 5 Komponenten des ACR-Ansprechens. Die Gelenkschäden (Erosionen und Verschmälerung des Gelenkspalts) sowohl in Händen als auch Füßen wurden als Änderung vom Ausgangswert nach dem modifizierten van-der-Heijde-Sharp-Gesamtscore (0-440) gemessen. Der *Health Assessment Questionnaire* (HAQ; Skalierung 0-3) wurde zur Messung des Verlaufs der durchschnittlichen Änderung der körperlichen Funktionsfähigkeit der Patienten im Vergleich zum Ausgangs-Score verwendet.

Die Placebo-kontrollierte ATTRACT-Studie wertete das klinische Ansprechen nach 30, 54 und 102 Wochen von 428 Patienten aus, die trotz Behandlung mit Methotrexat eine aktive rheumatoide Arthritis hatten. Annähernd 50 % der Patienten gehörten zur Funktionsklassifikation III. Die Patienten erhielten Placebo, 3 mg/kg oder 10 mg/kg Infliximab in den Wochen 0, 2 und 6 sowie nachfolgend alle 4 oder 8 Wochen. Alle Patienten erhielten in den 6 Monaten vor der Aufnahme in die Studie stabile Methotrexat-Dosen (Median: 15 mg/Woche) und sollten während des gesamten Verlaufs der Studie auf stabilen Dosen gehalten werden.

Die Ergebnisse der Woche 54 (ACR20, modifizierter van-der-Heijde-Sharp-Gesamtscore und HAQ) sind in Tabelle 3 dargestellt. Ein höhergradiges klinisches Ansprechen (ACR50 und ACR70) im Vergleich zur alleinigen Gabe von Methotrexat wurde in den Wochen 30 und 54 in allen mit Infliximab behandelten Gruppen beobachtet.

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

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

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

		Infliximab[b]				
	Kontrolle[a]	3 mg/kg alle 8 Wo.	3 mg/kg alle 4 Wo.	10 mg/kg alle 8 Wo.	10 mg/kg alle 4 Wo.	Gesamt Infliximab[b]
Patienten mit ACR20-Ansprechen/ ausgewertete Patienten (%)	15/ 88 (17 %)	36/ 86 (42 %)	41/ 86 (48 %)	51/ 87 (59 %)	48/ 81 (59 %)	176/ 340 (52 %)
Gesamt-Score[d] (modifizierter van-der-Heijde-Sharp-Score)						
Änderung vom Ausgangswert (Mittelwert ± SD[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
Median (Interquartiler Bereich)	4,0 (0,5;9,7)	0,5 (-1,5;3,0)	0,1 (-2,5;3,0)	0,5 (-1,5;2,0)	-0,5 (-3,0;1,5)	0,0 (-1,8;2,0)

Patienten ohne Verschlechterung/ ausgewertete Patienten (%)[c]	13/ 64 (20 %)	34/ 71 (48 %)	35/ 71 (49 %)	37/ 77 (48 %)	44/ 66 (67 %)	150/285 (53 %)
HAQ-Änderung gegenüber Ausgangswert[e] (ausgewertete Patienten)	87	86	85	87	81	339
Mittelwert ± SD[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] Kontrolle = Alle Patienten hatten eine aktive RA trotz Behandlung mit stabilen Methotrexat-Dosen über 6 Monate vor Einschluss in die Studie und sollten während des gesamten Verlaufs der Studie auf stabilen Dosen gehalten werden. Eine Begleitmedikation mit stabilen Dosen von oralen Kortikosteroiden (≤ 10 mg/Tag) und/ oder NSAID war zulässig. Zusätzlich wurde den Patienten Folsäure gegeben.
[b] Alle Verabreichungen von Infliximab in Kombination mit Methotrexat und Folsäure sowie teilweise mit Kortikosteroiden und/ oder NSAID.
[c] $p < 0,001$ für jede Infliximab-Behandlungsgruppe vs. Kontrolle.
[d] Höhere Werte zeigen größere Gelenkschäden an.
[e] HAQ = Health Assessment Questionnaire; höhere Werte zeigen eine geringere Einschränkung an.

Die ASPIRE-Studie wertete das klinische Ansprechen nach 54 Wochen bei 1 004 Methotrexat-naiven Patienten mit früher (≤ 3 Jahre Krankheitsdauer, Median 0,6 Jahre) aktiver rheumatoider Arthritis (im Median 19 geschwollene und 31 druckschmerzhafte Gelenke) aus. Alle Patienten erhielten Methotrexat (optimiert auf 20 mg/Woche bis Woche 8) und entweder Placebo, 3 mg/kg oder 6 mg/kg Infliximab in den Wochen 0, 2 und 6 und nachfolgend alle 8 Wochen. Die Ergebnisse von Woche 54 sind in Tabelle 4 dargestellt.

Nach 54 Wochen Behandlung führten beide Dosierungen von Infliximab und Methotrexat zu einer statistisch signifikant überlegenen Besserung der Symptomatik im Vergleich zur alleinigen Gabe von Methotrexat, gemessen anhand des Anteils an Patienten, die ein ACR-20-, -50- und -70- Ansprechen erlangten.

Mehr als 90 % der Patienten der ASPIRE-Studie hatten mindestens zwei auswertbare radiologische Untersuchungen. Eine Reduktion der Progressionsrate von strukturellen Gelenkschäden wurde in Woche 30 und 54 für die Infliximab- und Methotrexat-Gruppe im Vergleich zur alleinigen Gabe von Methotrexat beobachtet.

Tabelle 4
Klinische Ergebnisse hinsichtlich ACR-N, Gelenkschäden und körperlicher Funktionsfähigkeit in Woche 54, ASPIRE

		Infliximab + Methotrexat		
	Placebo+ Methotrexat	3 mg/kg	6 mg/kg	Kombiniert
Studienpatienten randomisiert	282	359	363	722
Prozentsatz Besserung hinsichtlich ACR				
Mittelwert ± SD[a]	24,8 ± 59,7	37,3 ± 52,8	42,0 ± 47,3	39,6 ± 50,1
Änderung gegenüber dem Ausgangswert im modifizierten van-der-Heijde-Sharp - Gesamt-Score[b]				
Mittelwert ± SD[a]	3,70 ± 9,61	0,42 ± 5,82	0,51 ± 5,55	0,46 ± 5,68
Median	0,43	0,00	0,00	0,00
Besserung gegenüber dem Ausgangswert des HAQ gemittelt über die Zeit von Woche 30 bis Woche 54[c]				
Mittelwert ± SD[d]	0,68 ± 0,63	0,80 ± 0,65	0,88 ± 0,65	0,84 ± 0,65

[a] $p < 0,001$, für jede Infliximab-Behandlungsgruppe vs. Kontrolle.
[b] Höhere Werte zeigen größere Gelenkschäden an.

[c] HAQ = Health Assessment Questionnaire; höhere Werte zeigen eine geringere Einschränkung an.
[d] p = 0,030 und p < 0,001 für die 3-mg/kg- bzw. 6-mg/kg-Behandlungsgruppe vs. Placebo und Methotrexat.

Daten, die eine Dosistitration bei rheumatoider Arthritis unterstützen, wurden in der ATTRACT-, ASPIRE- und der START-Studie erhoben. START war eine randomisierte, multizentrische, doppelblinde, 3-armige, Parallelgruppen-Sicherheits-Studie. In einem Studienarm (Gruppe 2, n = 329) durften Patienten mit unzureichendem Ansprechen in Schritten von 1,5 mg/kg von einer Dosis von 3 mg/kg ausgehend bis zu einer Dosis von 9 mg/kg titriert werden. Die Mehrheit (67 %) dieser Patienten benötigte keine Dosistitration. Von den Patienten, für die eine Dosistitration erforderlich war, erreichten 80 % ein klinisches Ansprechen, von diesen benötigte die Mehrheit (64 %) nur eine Anpassung von 1,5 mg/kg.

Morbus Crohn bei Erwachsenen

Induktionstherapie bei mäßig- bis schwergradig aktivem Morbus Crohn
Die Wirksamkeit einer Einmaldosis-Behandlung von Infliximab wurde bei 108 Patienten mit aktivem Morbus Crohn (Morbus-Crohn-Aktivitätsindex (CDAI) ≥ 220 ≤ 400) in einer randomisierten, doppelblinden, Placebo-kontrollierten Dosis-Wirkungsstudie geprüft. Von diesen 108 Patienten wurden 27 mit der empfohlenen Dosierung von 5 mg/kg Infliximab behandelt. Alle Patienten hatten auf konventionelle Therapieformen nicht angemessen angesprochen. Die gleichzeitige Behandlung mit stabilen Dosen konventioneller Therapien war zulässig und 92 % der Patienten erhielten weiterhin diese Therapien.

Der primäre Endpunkt war der Anteil von Patienten, die ein klinisches Ansprechen aufwiesen. Dies war als eine Absenkung des CDAI um ≥ 70 Punkte bezogen auf den Ausgangswert bei einer Bewertung nach 4 Wochen und ohne Erhöhung der Begleitmedikation oder Durchführung chirurgischer Maßnahmen zur Behandlung des Morbus Crohn definiert. Patienten, die in Woche 4 ein Ansprechen zeigten, wurden bis Woche 12 weiter beobachtet. Sekundäre Endpunkte waren der Anteil an Patienten mit klinischer Remission in Woche 4 (CDAI < 150) und das klinische Ansprechen im Verlauf der Zeit.

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

Erhaltungstherapie bei mäßig- bis schwergradig aktivem Morbus Crohn bei Erwachsenen
Die Wirksamkeit von wiederholten Infusionen mit Infliximab wurde in einer 1-jährigen klinischen Studie geprüft (ACCENT I).
Insgesamt 573 Patienten mit mäßig bis schwergradig aktivem Morbus Crohn (CDAI ≥ 220 und ≤ 400) erhielten eine Einzelinfusion von 5 mg/kg in Woche 0. 178 der 580 eingeschlossenen Patienten (30,7 %) hatten eine schwergradige Erkrankung (CDAI-Wert > 300 und gleichzeitige Anwendung von Kortikosteroiden und/ oder Immunsuppressiva), entsprechend der im Anwendungsgebiet definierten Population (siehe Abschnitt 4.1). In Woche 2 wurden alle Patienten auf ein klinisches Ansprechen hin untersucht und auf eine der 3 Behandlungsgruppen randomisiert: Erhaltungstherapie mit Placebo, Erhaltungstherapie mit 5 mg/kg Infliximab und Erhaltungstherapie mit 10 mg/kg Infliximab. Alle 3 Gruppen erhielten Infusionen in den Wochen 2 und 6 und danach alle acht Wochen.

Von den 573 randomisierten Patienten zeigten 335 (58 %) ein klinisches Ansprechen in Woche 2. Diese Patienten wurden als Woche-2-Responder eingestuft und in die primäre Analyse mit einbezogen (siehe Tabelle 5). Bei den als Woche-2-Non-Responder eingestuften Patienten zeigten 32 % (26/ 81) der Placebo-Erhaltungsgruppe und 42 % (68/ 163) der Infliximabgruppe ein klinisches Ansprechen in

Woche 6. Im weiteren Verlauf zeigte sich kein Unterschied zwischen den Gruppen bezüglich der Spät-Responder.

Zusätzliche primäre Endpunkte waren der Anteil an Patienten in klinischer Remission (CDAI < 150) in Woche 30 und der Zeitraum bis zum Verlust des Ansprechens bis Woche 54. Eine Reduktion der Kortikoiddosis war nach Woche 6 zulässig.

Tabelle 5
Einflüsse auf Ansprech- und Remissionsraten, Daten aus ACCENT I (Woche-2-Responder)

	ACCENT I (Woche-2-Responder) % der Patienten		
	Erhaltungstherapie mit Placebo (n = 110)	Erhaltungstherapie mit 5 mg/kg Infliximab (n = 113) (p-Wert)	Erhaltungstherapie mit 10 mg/kg Infliximab (n = 112) (p-Wert)
Mediane Zeit bis zum Verlust des Ansprechens bis Woche 54	19 Wochen	38 Wochen (0,002)	> 54 Wochen (< 0,001)
Woche 30			
Klinisches Ansprechen[a]	27,3	51,3 (< 0,001)	59,1 (< 0,001)
Klinische Remission	20,9	38,9 (0,003)	45,5 (< 0,001)
Steroidfreie Remission	10,7 (6/ 56)	31,0 (18/ 58) (0,008)	36,8 (21/ 57) (0,001)
Woche 54			
Klinisches Ansprechen[a]	15,5	38,1 (< 0,001)	47,7 (< 0,001)
Klinische Remission	13,6	28,3 (0,007)	38,4 (< 0,001)
Anhaltende steroidfreie Remission[b]	5,7 (3/ 53)	17,9 (10/ 56) (0,075)	28,6 (16/ 56) (0,002)

[a] Reduktion des CDAI um ≥ 25 % und ≥ 70 Punkte.
[b] CDAI < 150 in Woche 30 und 54 ohne Begleitmedikation mit Kortikosteroiden in den 3 Monaten vor Woche 54 bei Patienten, die Kortikosteroiden zu Studienbeginn erhielten.

Von Woche 14 an konnten Patienten, die zunächst auf die Therapie angesprochen und im Verlauf den klinischen Nutzen verloren hatten, auf eine um 5 mg/kg höhere Infliximab-Dosis als die, der sie zunächst zugeordnet waren, wechseln. 89 % (50/ 56) der Patienten, die unter einer Erhaltungstherapie mit 5 mg/kg Infliximab nach Woche 14 das klinische Ansprechen verloren hatten, sprachen auf eine Behandlung mit 10 mg/kg Infliximab wieder an.

Eine Verbesserung der Parameter der Lebensqualität, eine Reduktion der krankheitsbedingten Krankenhausaufenthalte und der Anwendung von Kortikosteroiden wurden in der Infliximab-Erhaltungstherapiegruppe im Vergleich zur Placebo-Erhaltungstherapiegruppe in den Wochen 30 und 54 festgestellt.

In einer randomisierten, doppelblinden, aktiven Vergleichsstudie (SONIC) wurde Infliximab mit oder ohne AZA bei 508 erwachsenen Patienten mit mäßig- bis schwergradig aktivem Morbus Crohn (Morbus-Crohn-Aktivitätsindex (CDAI) ≥ 220 ≤ 450), die Biologika- und Immunsuppressiva-naiv waren und eine mediane Erkrankungsdauer von 2,3 Jahren hatten, geprüft. Vor Studienbeginn erhielten 27,4 % der Patienten systemische Kortikosteroide, 14,2 % der Patienten Budesonid und 54,3 % Patienten 5-ASA-Präparate. Die Patienten wurden auf eine AZA-Monotherapie, Infliximab-Monotherapie oder Infliximab-AZA-Kombinationstherapie randomisiert. Infliximab wurde in einer

Dosis von 5 mg/kg in den Wochen 0, 2, 6 und dann alle 8 Wochen verabreicht. AZA wurde in einer täglichen Dosis von 2,5 mg/kg verabreicht.

Der primäre Endpunkt der Studie war die kortikosteroidfreie klinische Remission in Woche 26. Diese war als der Anteil an Patienten mit klinischer Remission (CDAI < 150) definiert, welcher mindestens 3 Wochen keine systemischen oralen Kortikosteroide (Prednison oder Äquivalent) oder Budesonid, in einer täglichen Dosis von > 6 mg, eingenommen hatte. Die Ergebnisse sind in Tabelle 6 dargestellt. Der Anteil an Patienten mit einer Heilung der Schleimhaut in Woche 26 war signifikant größer in der Infliximab-AZA-Kombinationsgruppe (43,9 %, p < 0,001) und in der Infliximab-Monotherapiegruppe (30,1 %, p = 0,023) als in der AZA-Monotherapiegruppe (16,5 %).

Tabelle 6 Prozentualer Anteil der Patienten mit kortikosteroidfreier klinischer Remission in Woche 26, SONIC

	AZA Monotherapie	Infliximab Monotherapie	Infliximab + AZA Kombinationstherapie
Woche 26			
Alle randomisierten Patienten	30,0 % (51/ 170)	44,4 % (75/ 169)	56,8 % (96/ 169)
		(p = 0,006)*	(p < 0,001)*

* p-Werte bedeuten jede Infliximab-Behandlungsgruppe vs. AZA-Monotherapie.

Ähnliche Tendenzen beim Erreichen einer kortikosteroidfreien klinischen Remission wurden in Woche 50 beobachtet. Außerdem wurde mit Infliximab eine Verbesserung der Lebensqualität, gemessen anhand des *Inflammatory Bowel Disease Questionnaire* (IBDQ), beobachtet.

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

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

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

Erhaltungstherapie bei aktivem Morbus Crohn mit Fistelbildung
Die Wirksamkeit von wiederholten Infusionen mit Infliximab bei Patienten mit Morbus Crohn mit Fistelbildung wurde in einer 1-jährigen klinischen Studie (ACCENT II) geprüft. Insgesamt erhielten 306 Patienten 3 Dosen von Infliximab 5 mg/kg in den Wochen 0, 2 und 6. Vor der Behandlung wiesen 87 % der Patienten perianale Fisteln auf, 14 % hatten Abdominalfisteln, 9 % rektovaginale Fisteln. Der mediane CDAI-Score betrug 180. In Woche 14 wurden 282 Patienten hinsichtlich ihres klinischen Ansprechens beurteilt und entweder auf Placebo oder Infliximab 5 mg/kg alle 8 Wochen bis Woche 46 randomisiert.

Die Woche-14-Responder (195/ 282) wurden bezüglich des primären Endpunktes, der Zeit von Randomisierung bis zum Verlust des Ansprechens, hin untersucht (siehe Tabelle 7). Eine Reduktion der Kortikosteroiddosis war nach Woche 6 zulässig.

Tabelle 7
Einflüsse auf die Ansprechrate, Daten aus ACCENT II (Woche-14-Responder)

	ACCENT II (Woche-14-Responder)		
	Erhaltungstherapie mit Placebo (n = 99)	Erhaltungstherapie mit 5 mg/kg Infliximab (n = 96)	p-Wert
Mediane Zeit bis zum Verlust des Ansprechens bis Woche 54	14 Wochen	> 40 Wochen	< 0,001
Woche 54			
Ansprechen von Fisteln (%)[a]	23,5	46,2	0,001
Vollständiges Ansprechen von Fisteln (%)[b]	19,4	36,3	0,009

[a] Reduktion der Anzahl der sezernierenden Fisteln um ≥ 50 % verglichen mit dem Ausgangswert über einen Zeitraum von ≥ 4 Wochen.
[b] Abwesenheit jeglicher sezernierender Fisteln.

Von Woche 22 an konnten Patienten, die anfangs auf die Therapie angesprochen und im weiteren Verlauf den klinischen Nutzen verloren hatten, auf eine Wiederbehandlung alle 8 Wochen mit einer um 5 mg/kg höheren Infliximab-Dosis als die, der sie zunächst zugeordnet waren, wechseln. Unter den Patienten der 5-mg/kg-Infliximab-Gruppe, die nach Woche 22 aufgrund des Verlustes des Ansprechens der Fisteln die Behandlungsgruppe wechselten, sprachen 57 % (12/ 21) auf die Behandlung mit 10 mg/kg Infliximab alle 8 Wochen an.

Hinsichtlich des Anteils der Patienten mit anhaltendem Verschluss aller Fisteln bis Woche 54, mit Symptomen wie Proktalgie, mit Abszessen und mit Harnwegsinfektionen, und hinsichtlich der Anzahl neuer Fisteln während der Therapie bestand kein signifikanter Unterschied zwischen Placebo und Infliximab.

Die Erhaltungstherapie mit Infliximab alle 8 Wochen reduzierte signifikant die krankheitsbedingten Krankenhausaufenthalte und chirurgischen Maßnahmen im Vergleich zu Placebo. Darüberhinaus wurde eine Reduktion in der Anwendung von Kortikosteroiden und eine Verbesserung der Lebensqualität beobachtet.

Colitis ulcerosa bei Erwachsenen

Die Sicherheit und Wirksamkeit von Infliximab wurden in zwei randomisierten, doppelblinden, Placebo-kontrollierten klinischen Studien (ACT 1 und ACT 2) bei erwachsenen Patienten mit mittelschwerer bis schwerer aktiver Colitis ulcerosa (Mayo-Score von 6 bis 12; Endoskopie-Subscore ≥ 2), die auf eine konventionelle Therapie [orale Kortikosteroide, Aminosalizylate und/ oder Immunmodulatoren (6-MP, AZA)] unzureichend angesprochen hatten, untersucht. Begleitend waren stabile Dosen oraler Aminosalizylate, Kortikosteroide und/ oder immunmodulatorischer Medikamente erlaubt. In beiden Studien wurden die Patienten entweder auf Placebo oder auf 5 mg/kg Infliximab oder 10 mg/kg Infliximab randomisiert. Die Infusionen erfolgten in Woche 0, 2, 6, 14 und 22, und in ACT 1 zusätzlich in Woche 30, 38 und 46. Eine Reduktion der Kortikosteroide war nach Woche 8 erlaubt.

Tabelle 8
Ergebnisse zum klinischen Ansprechen, zur klinischen Remission und Mukosaheilung in Woche 8 und 30.
Kombinierte Daten von ACT 1 und 2

		Infliximab		
	Placebo	5 mg/kg	10 mg/kg	Kombiniert
Randomisierte Patienten	244	242	242	484
Anteil der Patienten mit klinischem Ansprechen und dauerhaftem klinischen Ansprechen				
Klinisches Ansprechen in Woche 8[a]	33,2 %	66,9 %	65,3 %	66,1 %
Klinisches Ansprechen in Woche 30[a]	27,9 %	49,6 %	55,4 %	52,5 %
Dauerhaftes Ansprechen (Klinisches Ansprechen sowohl in Woche 8 als auch in Woche 30)[a]	19,3 %	45,0 %	49,6 %	47,3 %
Anteil der Patienten in klinischer Remission und dauerhafter Remission				
Klinische Remission in Woche 8[a]	10,2 %	36,4 %	29,8 %	33,1 %
Klinische Remission in Woche 30[a]	13,1 %	29,8 %	36,4 %	33,1 %
Dauerhafte Remission (Remission sowohl in Woche 8 als auch in Woche 30)[a]	5,3 %	19,0 %	24,4 %	21,7 %
Anteil der Patienten mit Mukosaheilung				
Mukosaheilung in Woche 8[a]	32,4 %	61,2 %	60,3 %	60,7 %
Mukosaheilung in Woche 30[a]	27,5 %	48,3 %	52,9 %	50,6 %

[a] $p < 0,001$ für jede Infliximab-Behandlungsgruppe versus Placebo.

Die Wirksamkeit von Infliximab wurde in der ACT-1-Studie bis einschließlich Woche 54 untersucht. In Woche 54 zeigten 44,9 % der Patienten der kombinierten Infliximab-Behandlungsgruppe ein klinisches Ansprechen, verglichen mit 19,8 % in der Placebo-Behandlungsgruppe ($p < 0,001$). Klinische Remission und Mukosaheilung traten in Woche 54 bei einem höheren Anteil der Patienten in der kombinierten Infliximab-Behandlungsgruppe auf als bei Patienten der Placebo-Behandlungsgruppe (34,6 % im Vergleich zu 16,5 %, $p < 0,001$, und 46,1 % im Vergleich zu 18,2 %, $p < 0,001$). Der Anteil der Patienten mit dauerhaftem Ansprechen und dauerhafter Remission in Woche 54 war in der kombinierten Infliximab-Behandlungsgruppe höher als in der Placebo-Behandlungsgruppe (37,9 % versus 14,0 %, $p < 0,001$, bzw. 20,2 % versus 6,6 %, $p < 0,001$).

Im Vergleich zur Placebo-Behandlungsgruppe war ein höherer Anteil der Patienten der kombinierten Infliximab-Behandlungsgruppe in der Lage, Kortikosteroide unter gleichzeitiger Aufrechterhaltung der klinischen Remission sowohl in Woche 30 (22,3 % versus 7,2 %, $p < 0,001$, kombinierte ACT-1- und ACT-2-Daten) als auch in Woche 54 (21,0 % versus 8,9 %, $p = 0,022$, ACT-1-Daten) abzusetzen.

Die Analyse der kombinierten Daten aus den ACT-1- und ACT-2-Studien und deren Verlängerungen für den Zeitraum von Studienbeginn bis einschließlich Woche 54 zeigte unter der Behandlung mit Infliximab eine Reduktion der durch Colitis ulcerosa bedingten Hospitalisierungen und chirurgischen Maßnahmen. Die Anzahl der durch Colitis ulcerosa bedingten Hospitalisierungen war in den 5- und 10-mg/kg-Infliximab-Behandlungsgruppen signifikant geringer als in der Placebo-Behandlungsgruppe (mittlere Anzahl der Hospitalisierungen pro 100 Patientenjahre: 21 und 19 versus 40 in der Placebo-Behandlungsgruppe; $p = 0,019$ bzw. $p = 0,007$). Die Anzahl der durch Colitis ulcerosa bedingten chirurgischen Maßnahmen war in den 5- und 10-mg/kg-Infliximab-Behandlungsgruppen ebenfalls geringer als in der Placebo-Behandlungsgruppe (mittlere Anzahl der chirurgischen Maßnahmen pro 100 Patientenjahre: 22 und 19 versus 34; $p = 0,145$ bzw. $p = 0,022$).

Der Anteil der Patienten, bei denen zu einem beliebigen Zeitpunkt innerhalb von 54 Wochen nach der ersten Infusion der Prüfmedikation eine Kolektomie durchgeführt wurde, wurde aus der ACT-1- und ACT-2-Studie und deren Verlängerungen gesammelt und zusammengefasst. In der 5-mg/kg-Infliximab-Behandlungsgruppe (28/ 242; 11,6 % [n.s.]) und in der 10-mg/kg-Infliximab-Behandlungsgruppe (18/ 242; 7,4 % [p = 0,011]) wurde bei weniger Patienten eine Kolektomie durchgeführt als in der Placebo-Behandlungsgruppe (36/ 244; 14,8 %).

Die Reduktion der Inzidenz von Kolektomien wurde auch in einer anderen randomisierten Doppelblindstudie (C0168Y06) bei stationären Patienten (n = 45) mit mittelschwerer bis schwerer aktiver Colitis ulcerosa untersucht, die nicht auf intravenöse Kortikosteroide ansprachen und daher ein erhöhtes Risiko für eine Kolektomie hatten. Bei Patienten, die eine Einzeldosis von 5 mg/kg Infliximab erhielten, kam es innerhalb von 3 Monaten nach Infusion der Prüfmedikation zu signifikant weniger Kolektomien als bei Patienten, die Placebo erhielten (29,2 % versus 66,7 %, p = 0,017).

In ACT 1 und ACT 2 verbesserte Infliximab die Lebensqualität. Dies zeigte sich in einer statistisch signifikanten Verbesserung sowohl des IBDQ (ein krankheitsspezifisches Maß) als auch des 36-Punkte-Kurzform-Fragebogens (generischer SF-36).

Ankylosierende Spondylitis bei Erwachsenen

Die Wirksamkeit und die Sicherheit von Infliximab wurden in zwei multizentrischen, doppelblinden, Placebo-kontrollierten Studien bei Patienten mit aktiver ankylosierender Spondylitis (*Bath Ankylosing Spondylitis Disease Activity Index* [BASDAI] Score ≥ 4 und spinale Schmerzen ≥ 4 auf einer Skala von 1 bis 10) untersucht.

In der ersten Studie (P01522), die eine dreimonatige doppelblinde Phase umfasste, erhielten 70 Patienten in den Wochen 0, 2, 6 entweder Infliximab in einer Dosierung von 5 mg/kg oder Placebo (35 Patienten in jeder Gruppe). Zu Woche 12 wurden die Patienten der Placebo-Gruppe bis Woche 54 auf 5 mg/kg Infliximab alle 6 Wochen umgestellt. Nach dem ersten Jahr der Studie setzten 53 Patienten die Behandlung in einer entblindeten Studienphase bis Woche 102 fort.

In der zweiten klinischen Studie (ASSERT) wurden 279 Patienten randomisiert und erhielten entweder Placebo (Gruppe 1, n = 78) oder 5 mg/kg Infliximab (Gruppe 2, n = 201) in den Wochen 0, 2, 6 und anschließend alle 6 Wochen bis Woche 24. Danach erhielten alle Patienten alle 6 Wochen Infliximab bis Woche 96. Gruppe 1 erhielt 5 mg/kg Infliximab. In Gruppe 2, beginnend mit der Infusion in Woche 36, erhielten alle Patienten, die in zwei aufeinander folgenden Untersuchungen einen BASDAI ≥ 3 hatten, alle 6 Wochen 7,5 mg/kg Infliximab bis Woche 96.

In der ASSERT-Studie wurde eine Verbesserung der Symptome bereits ab Woche 2 beobachtet. In Woche 24 war die Anzahl der Patienten, die gemäß den ASAS-20-Kriterien angesprochen hatten, 15/ 78 (19 %) in der Placebo-Gruppe und 123/ 201 (61 %) in der 5-mg/kg-Infliximab-Gruppe (p < 0,001). 95 Patienten aus Gruppe 2 setzten die Behandlung mit 5 mg/kg alle 6 Wochen fort. In Woche 102 wurden immer noch 80 Patienten mit Infliximab behandelt. Von diesen sprachen 71 (89 %) gemäß den ASAS-20-Kriterien an.

In der Studie P01522 wurde eine Verbesserung der Symptome ebenfalls ab Woche 2 beobachtet. In Woche 12 war die Zahl der Patienten, die gemäß den BASDAI-50-Kriterien angesprochen hatten, 3/ 35 (9 %) in der Placebo-Gruppe und 20/35 (57 %) in der 5-mg/kg-Gruppe (p < 0,01). 53 Patienten setzten die Behandlung mit 5 mg/kg alle 6 Wochen fort. In Woche 102 wurden immer noch 49 Patienten mit Infliximab behandelt. Von diesen zeigten 30 (61 %) ein Ansprechen gemäß BASDAI 50.

In beiden Studien wurden auch die körperliche Leistungsfähigkeit und Lebensqualität, gemessen mit dem BASFI und dem Score für die physischen Komponenten des SF-36, signifikant verbessert.

Psoriasis-Arthritis bei Erwachsenen

Die Wirksamkeit und Verträglichkeit wurde in zwei multizentrischen, Placebo-kontrollierten Doppelblindstudien bei Patienten mit aktiver Psoriasis-Arthritis bestimmt.

In der ersten klinischen Studie (IMPACT) wurden die Wirksamkeit und Sicherheit von Infliximab bei 104 Patienten mit aktiver polyartikulärer Psoriasis-Arthritis geprüft. Während der 16-wöchigen doppelblinden Phase erhielten die Patienten in den Wochen 0, 2, 6 und 14 entweder Infliximab in einer Dosierung von 5 mg/kg oder Placebo (52 Patienten pro Gruppe). Ab Woche 16 wurden die Patienten der Placebo-Gruppe auf Infliximab umgestellt, und alle Patienten erhielten dann Infliximab 5 mg/kg alle 8 Wochen bis Woche 46. Nach dem ersten Studienjahr setzten 78 Patienten in einer Open-Label-Verlängerung die Behandlung bis Woche 98 fort.

In der zweiten klinischen Studie (IMPACT 2) wurden die Wirksamkeit und Sicherheit von Infliximab bei 200 Patienten mit aktiver Psoriasis-Arthritis (≥ 5 geschwollene Gelenke und ≥ 5 druckschmerzhafte Gelenke) geprüft. Bei 46 % der Patienten wurde eine stabile Dosierung von Methotrexat (≤ 25 mg/Woche) beibehalten. Während der 24-wöchigen Doppelblindphase erhielten die Patienten entweder 5 mg/kg Infliximab oder Placebo in den Wochen 0, 2, 6, 14 und 22 (100 Patienten je Gruppe). In Woche 16 wurden 47 Patienten mit < 10 % Verbesserung bezüglich der Anfangssituation in der Anzahl der geschwollenen und druckschmerzhaften Gelenke unter Placebo auf eine Induktionstherapie mit Infliximab umgestellt (*early escape*). In Woche 24 wurden alle mit Placebo behandelten Patienten auf eine Induktionstherapie mit Infliximab umgestellt. Die Behandlung wurde für alle Patienten bis einschließlich Woche 46 fortgesetzt.

Die wichtigsten Ergebnisse zur Wirksamkeit für IMPACT und IMPACT 2 sind in Tabelle 9 dargestellt:

Tabelle 9
Wirkung auf ACR und PASI in IMPACT und IMPACT 2

	IMPACT			IMPACT 2*		
	Placebo(Woche 16)	Infliximab (Woche 16)	Infliximab (Woche 98)	Placebo (Woche 24)	Infliximab (Woche 24)	Infliximab (Woche 54)
Randomisierte Patienten	52	52	N/A[a]	100	100	100
ACR-Ansprechen (% der Patienten)						
N	52	52	78	100	100	100
ACR-20-Ansprechen*	5 (10 %)	34 (65 %)	48 (62 %)	16 (16 %)	54 (54 %)	53 (53 %)
ACR-50-Ansprechen*	0 (0 %)	24 (46 %)	35 (45 %)	4 (4 %)	41 (41 %)	33 (33 %)
ACR-70-Ansprechen*	0 (0 %)	15 (29 %)	27 (35 %)	2 (2 %)	27 (27 %)	20 (20 %)
PASI-Ansprechen (% der Patienten)[b]						
N				87	83	82
PASI-75-Ansprechen**				1 (1 %)	50 (60 %)	40 (48,8 %)

* ITT-Analyse: Patienten mit fehlenden Daten als Non-Responder eingestuft.

[a] Die Daten der Woche 98 für IMPACT schließen kombinierte Placebo-Crossover- und Infliximab-Patienten ein, die mit der Open-Label- Verlängerung begonnen haben.

[b] Basierend auf Patienten mit anfänglichem PASI > 2,5 für IMPACT und Patienten mit > 3 % BSA anfänglich von Psoriasis betroffener Haut in IMPACT 2.

** PASI-75-Ansprechen für IMPACT nicht angeführt, da n zu klein war; p < 0,001 für Infliximab vs. Placebo in Woche 24 für IMPACT 2.

In IMPACT und IMPACT 2 wurde ein klinisches Ansprechen bereits in Woche 2 beobachtet und bis einschließlich Woche 98 bzw. Woche 54 aufrechterhalten. Die Wirksamkeit wurde sowohl mit als auch ohne gleichzeitige Verabreichung von Methotrexat gezeigt. Eine Abnahme der peripheren Aktivitätsparameter, die für Psoriasis-Arthritis charakteristisch sind (wie z. B. die Anzahl geschwollener Gelenke, die Anzahl schmerzender/ druckschmerzhafter Gelenke, Daktylitis und Auftreten von Enthesiopathie), wurde bei den mit Infliximab behandelten Patienten festgestellt.

Die radiologischen Veränderungen wurden in IMPACT 2 untersucht. Röntgenaufnahmen der Hände und Füße wurden zu Anfang, in Woche 24 und 54 erstellt. Die Behandlung mit Infliximab reduzierte die Progressionsrate peripherer Gelenkschäden verglichen mit der Placebo-Behandlung zum primären Endpunkt in Woche 24. Der primäre Endpunkt wurde als Veränderung vom Ausgangswert im modifizierten Gesamt-vdH-S-Score (mittlerer Score ± Standardabweichung betrug 0,82 ± 2,62 in der Placebo-Gruppe verglichen mit -0,70 ± 2,53 in der Infliximab-Gruppe; p < 0,001) gemessen. In der Infliximab-Gruppe blieb in Woche 54 die mittlere Veränderung im modifizierten Gesamt-vdH-S-Score unter 0.

Mit Infliximab behandelte Patienten zeigten eine signifikante Verbesserung ihrer körperlichen Funktion, bewertet mittels HAQ. Eine signifikante Verbesserung der gesundheitsbezogenen Lebensqualität wurde ebenfalls gezeigt, gemessen anhand der physischen und mentalen Komponentenscores des Fragebogens SF-36 in IMPACT 2.

Psoriasis bei Erwachsenen

Die Wirksamkeit von Infliximab wurde in zwei randomisierten multizentrischen Doppelblindstudien, SPIRIT und EXPRESS, bestimmt. Die Patienten in beiden Studien wiesen eine Psoriasis vom Plaque-Typ auf (betroffene Körperoberfläche [*Body Surface Area,* BSA] ≥ 10 % und *Psoriasis Area and Severity Index* [PASI-Wert] ≥ 12). Der primäre Zielparameter war in beiden Studien der prozentuale Anteil der Patienten, die in Woche 10 eine Verbesserung des PASI um mindestens 75 % im Vergleich zum Studienbeginn erzielten.

In der SPIRIT-Studie wurde die Wirksamkeit der Induktionstherapie mit Infliximab bei 249 Patienten mit einer Psoriasis vom Plaque-Typ, die zuvor PUVA oder eine systemische Therapie erhalten hatten, ermittelt. Die Patienten erhielten in den Wochen 0, 2 und 6 eine Infusion mit Infliximab 3 mg/kg oder 5 mg/kg oder eine Infusion mit Placebo. Patienten mit einem PGA-Wert von ≥ 3 konnten in Woche 26 eine zusätzliche Infusion derselben Therapie erhalten.

In der SPIRIT-Studie lag der Anteil der Patienten, die in Woche 10 PASI 75 erreichten, bei 71,7 % in der Behandlungsgruppe mit Infliximab 3 mg/kg, bei 87,9 % in der Behandlungsgruppe mit Infliximab 5 mg/kg und bei 5,9 % in der Placebo-Gruppe (p < 0,001). In Woche 26, zwanzig Wochen nach der letzten Induktionsdosis, sprachen 30 % der Patienten in der Behandlungsgruppe mit 5 mg/kg und 13,8 % der Patienten in der Behandlungsgruppe mit 3 mg/kg mit einer Verbesserung des PASI um mindestens 75 % auf die Therapie an. Zwischen Woche 6 und Woche 26 kehrten die Symptome der Psoriasis allmählich zurück, wobei die mediane Zeit bis zum Rezidiv bei mehr als 20 Wochen lag. Es wurde kein Rebound-Effekt beobachtet.

In der EXPRESS-Studie wurde die Wirksamkeit der Induktions- und Erhaltungstherapie mit Infliximab bei 378 Patienten mit einer Psoriasis vom Plaque-Typ ermittelt. Die Patienten erhielten in den Wochen 0, 2 und 6 eine Infusion mit Infliximab 5 mg/kg oder Placebo und danach eine Erhaltungstherapie im Abstand von 8 Wochen bis Woche 22 in der Placebo-Gruppe bzw. bis

Woche 46 in der Infliximab-Gruppe. In Woche 24 wechselten die Patienten aus der Placebo-Gruppe zur Induktionstherapie mit Infliximab (5 mg/kg), gefolgt von einer Erhaltungstherapie mit Infliximab (5 mg/kg). Die Nagel-Psoriasis wurde nach dem *Nail Psoriasis Severity Index* (NAPSI) bewertet. 71,4 % der Patienten hatten zuvor eine Therapie mit PUVA, Methotrexat, Ciclosporin oder Acitretin erhalten, wobei diese nicht notwendigerweise therapieresistent waren. Die wichtigsten Ergebnisse sind in Tabelle 10 dargestellt. Bei den mit Infliximab behandelten Patienten zeigten sich signifikante PASI-50-Verbesserungen bei der ersten Studienvisite (Woche 2) und PASI-75-Verbesserungen bei der zweiten Studienvisite (Woche 6). In der Untergruppe der Patienten, die zuvor systemische Therapien erhalten hatten, war die Wirksamkeit gegenüber der Gesamtpopulation der Studienteilnehmer vergleichbar.

Tabelle 10
Übersicht über das PASI-Ansprechen, das PGA-Ansprechen und den Prozentsatz der Patienten mit abgeheilten Nägeln in den Wochen 10, 24 und 50 (EXPRESS-Studie)

	Placebo → Infliximab 5 mg/kg (in Woche 24)	Infliximab 5 mg/kg
Woche 10		
N	77	301
Verbesserung um ≥ 90 %	1 (1,3 %)	172 (57,1 %)[a]
Verbesserung um ≥ 75 %	2 (2,6 %)	242 (80,4 %)[a]
Verbesserung um ≥ 50 %	6 (7,8 %)	274 (91,0 %)
PGA-Wert cleared (0) oder minimal (1)	3 (3,9 %)	242 (82,9 %)[ab]
PGA-Wert cleared (0) oder minimal (1) oder leichtgradig (2)	14 (18,2 %)	275 (94,2 %)[ab]
Woche 24		
N	77	276
Verbesserung um ≥ 90 %	1 (1,3 %)	161 (58,3 %)[a]
Verbesserung um ≥ 75 %	3 (3,9 %)	227 (82,2 %)[a]
Verbesserung um ≥ 50 %	5 (6,5 %)	248 (89,9 %)
PGA-Wert cleared (0) oder minimal (1)	2 (2,6 %)	203 (73,6 %)[a]
PGA-Wert cleared (0) oder minimal (1) oder leichtgradig (2)	15 (19,5 %)	246 (89,1 %)[a]
Woche 50		
n	68	281
Verbesserung um ≥ 90 %	34 (50,0 %)	127 (45,2 %)
Verbesserung um ≥ 75 %	52 (76,5 %)	170 (60,5 %)
Verbesserung um ≥ 50 %	61 (89,7 %)	193 (68,7 %)
PGA-Wert cleared (0) oder minimal (1)	46 (67,6 %)	149 (53,0 %)
PGA-Wert cleared (0) oder minimal (1) oder leichtgradig (2)	59 (86,8 %)	189 (67,3 %)
Alle Nägel abgeheilt[c]		
Woche 10	1/ 65 (1,5 %)	16/ 235 (6,8 %)
Woche 24	3/ 65 (4,6 %)	58/ 223 (26,0 %)[a]
Woche 50	27/ 64 (42,2 %)	92/ 226 (40,7 %)

a $p < 0{,}001$ für jede der Infliximab-Behandlungsgruppen im Vergleich zur Kontrollgruppe.
b n = 292.
c Die Analyse basierte auf Patienten mit Nagel-Psoriasis zu Studienbeginn (81,8 % der Patienten). Die durchschnittlichen NAPSI-Werte zu Studienbeginn betrugen 4,6 und 4,3 in der Infliximab- und in der Placebo-Gruppe.

Signifikante Verbesserungen seit Studienbeginn wurden im DLQI ($p < 0{,}001$) und den physischen und mentalen Komponenten des SF-36 ($p < 0{,}001$ für den Vergleich jeder Komponente) gezeigt.

Kinder und Jugendliche

Morbus Crohn bei Kindern und Jugendlichen (6 bis 17 Jahre)

In der REACH-Studie sollten 112 Patienten (6 bis 17 Jahre, Altersmedian 13,0 Jahre) mit mäßiggradigem bis schwerwiegendem aktivem Morbus Crohn (medianer pädiatrischer CDAI von 40) und einem nicht ausreichenden Ansprechen auf konventionelle Therapien 5 mg/kg Infliximab in den Wochen 0, 2 und 6 erhalten. Alle Patienten mussten stabil auf 6-MP, AZA oder Methotrexat eingestellt sein (35 % erhielten außerdem Kortikosteroide zu Studienbeginn). Patienten, bei denen der Prüfarzt in Woche 10 ein klinisches Ansprechen feststellte, wurden randomisiert und erhielten 5 mg/kg Infliximab entweder alle 8 oder alle 12 Wochen als Erhaltungstherapie. Wenn während der Erhaltungstherapie das Ansprechen verloren ging, war ein Wechsel zu einer höheren Dosierung (10 mg/kg) und/ oder einem kürzeren Dosierungsintervall (alle 8 Wochen) erlaubt. 32 auswertbare Kinder und Jugendliche wechselten das Dosierungsschema (9 Patienten in der Erhaltungsgruppe, die alle 8 Wochen, und 23 Patienten in der Erhaltungsgruppe, die alle 12 Wochen therapiert wurden). 24 dieser Patienten (75,0 %) erlangten das klinische Ansprechen nach dem Wechsel wieder. Der Anteil der Patienten, die in Woche 10 ein klinisches Ansprechen zeigten, betrug 88,4 % (99/ 112). Der Anteil der Patienten, die eine klinische Remission in Woche 10 aufwiesen, betrug 58,9 % (66/ 112).

In Woche 30 war der Anteil der Patienten, die eine klinische Remission aufwiesen, in der Gruppe, die alle 8 Wochen therapiert wurde, höher (59,6 %, 31/ 52) als in der Gruppe, die alle 12 Wochen therapiert wurde (35,3 %, 18/ 51; p = 0,013). In Woche 54 betrug das Verhältnis 55,8 % (29/ 52) zu 23,5 % (12/ 51) in der Gruppe, die alle 8 Wochen, zu der Gruppe, die alle 12 Wochen therapiert wurde ($p < 0,001$).

Daten über Fisteln wurden aus den PCDAI-Scores abgeleitet. Von den 22 Patienten mit Fisteln zu Beginn der Therapie zeigten 63,6 % (14/ 22), 59,1 % (13/ 22) und 68,2 % (15/ 22) in Woche 10, 30 bzw. 54 eine komplette Abheilung der Fisteln in der kombinierten Erhaltungsgruppe (Patienten, die alle 8 und alle 12 Wochen therapiert wurden).

Zusätzlich wurden statistisch und klinisch signifikante Verbesserungen in der Lebensqualität und Körpergröße sowie eine signifikante Reduktion des Kortikosteroidgebrauchs gegenüber den Ausgangswerten festgestellt.

Colitis ulcerosa bei Kindern und Jugendlichen (6 bis 17 Jahre)

Die multizentrische, randomisierte, offene klinische Parallelgruppenstudie C0168T72 untersuchte die Sicherheit und Wirksamkeit von Infliximab bei 60 Kindern und Jugendlichen im Alter von 6-17 Jahren (Altersmedian: 14,5 Jahre) mit mittel- bis schwergradig aktiver Colitis ulcerosa (Mayo-Score 6–12; Endoskopie-Subscore ≥ 2), die auf konventionelle Therapien unzureichend angesprochen hatten. Bei Studienbeginn erhielten 53 % der Patienten eine immunmodulatorische Therapie (6-MP, AZA und/ oder Methotrexat) und 62 % der Patienten Kortikosteroide. Ein Absetzen der Immunmodulatoren bzw. ein Ausschleichen der Kortikosteroide war nach Woche 0 erlaubt.

Alle Patienten erhielten in den Wochen 0, 2 und 6 eine Induktionstherapie mit Infliximab 5 mg/kg. Patienten, die in Woche 8 nicht auf die Infliximab-Therapie angesprochen hatten (n = 15), erhielten keine weiteren Arzneimittel und wurden hinsichtlich der Sicherheit nachbeobachtet. In Woche 8 wurden 45 Patienten randomisiert und erhielten entweder alle 8 Wochen oder alle 12 Wochen eine Erhaltungstherapie mit Infliximab 5 mg/kg.

Der Anteil an Patienten mit klinischem Ansprechen in Woche 8 betrug 73,3 % (44/ 60). In Bezug auf das klinische Ansprechen in Woche 8 waren die Patienten mit immunmodulatorischer Begleitmedikation bei Studienbeginn und die Patienten ohne immunmodulatorische Begleitmedikation bei Studienbeginn vergleichbar. Der Anteil an Patienten mit klinischer Remission in Woche 8 betrug 33,3 % (17/ 51), bestimmt anhand des Scores des Aktivitätsindexes für Colitis ulcerosa bei Kindern und Jugendlichen (*Pediatric Ulcerative Colitis Activity Index*, PUCAI).

In Woche 54 betrug der Anteil an Patienten in klinischer Remission (bestimmt anhand des PUCAI-Scores) 38 % (8/ 21) in der Gruppe, die alle 8 Wochen eine Erhaltungstherapie erhielt, und 18 % (4/ 22) in der Gruppe, die alle 12 Wochen eine Erhaltungstherapie erhielt. Bei den Patienten, die bei

Studienbeginn mit Kortikosteroiden behandelt worden waren, betrug der Anteil an Patienten, die eine klinische Remission aufwiesen und in Woche 54 keine Kortikosteroide erhielten, 38,5 % (5/ 13) in der Gruppe, die alle 8 Wochen eine Erhaltungstherapie erhielt, und 0 % (0/ 13) in der Gruppe, die alle 12 Wochen eine Erhaltungstherapie erhielt.

In dieser Studie umfasste die Gruppe der 12- bis 17-Jährigen mehr Patienten als die Gruppe der 6- bis 11-Jährigen (45/ 60 versus 15/ 60). Wenngleich die Anzahl an Patienten in den einzelnen Subgruppen zu gering ist, um eine definitive Schlussfolgerung bezüglich der Auswirkung des Lebensalters ziehen zu können, war die Anzahl an Patienten, deren Dosis erhöht wurde oder bei denen die Behandlung aufgrund unzureichender Wirksamkeit beendet wurde, in der jüngeren Altersgruppe höher.

Weitere Indikationen bei Kindern und Jugendlichen

Die Europäische Arzneimittel-Agentur hat für das Referenzarzneimittel, das Infliximab enthält, eine Freistellung von der Verpflichtung zur Vorlage von Ergebnissen zu Studien in allen pädiatrischen Altersklassen in allen Untergruppen von Kindern und Jugendlichen mit rheumatoider Arthritis, juveniler idiopathischer Arthritis, Psoriasis-Arthritis, ankylosierender Spondylitis, Psoriasis und Morbus Crohn gewährt (siehe Abschnitt 4.2 bzgl. Informationen zur Anwendung bei Kindern und Jugendlichen).

5.2 Pharmakokinetische Eigenschaften

Einmalige intravenöse Infusionen von 1, 3, 5, 10 oder 20 mg/kg Infliximab führten zu einem dosisproportionalen Anstieg der maximalen Serumkonzentration (C_{max}) sowie der Fläche unter der Konzentrations-Zeit-Kurve (AUC). Das Verteilungsvolumen im Steady State (mittleres V_d von 3,0 bis 4,1 Liter) war von der verabreichten Dosis unabhängig und deutete darauf hin, dass Infliximab hauptsächlich in das vaskuläre Kompartiment verteilt wird. Eine Zeitabhängigkeit der Pharmakokinetik wurde nicht beobachtet. Die Eliminationswege für Infliximab wurden nicht ermittelt. Im Urin wurde kein unverändertes Infliximab nachgewiesen. Es wurden keine wesentlichen altersbedingten oder vom Körpergewicht abhängigen Unterschiede hinsichtlich der Clearance oder des Verteilungsvolumens bei Patienten mit rheumatoider Arthritis beobachtet. Die Pharmakokinetik von Infliximab wurde bei geriatrischen Patienten nicht untersucht. Untersuchungen an Patienten mit Leber- und Nierenerkrankungen wurden nicht durchgeführt.

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

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

Kinder und Jugendliche

Eine pharmakokinetische Populationsanalyse, basierend auf Daten von Patienten mit Colitis ulcerosa (n = 60), Morbus Crohn (n = 112), juveniler rheumatoider Arthritis (n = 117) und Kawasaki-Erkrankung (n = 16) über einen Altersbereich von 2 Monaten bis 17 Jahren zeigte, dass die Infliximab-Exposition vom Körpergewicht auf nicht lineare Art abhängig war. Nach Anwendung von 5 mg/kg Infliximab alle 8 Wochen lag die erwartete mediane Infliximab-Exposition im Steady State (Fläche unter der Konzentrations-Zeit-Kurve im Steady State, AUC_{ss}) bei Kindern und Jugendlichen im Alter von 6 bis 17 Jahren etwa 20 % niedriger als die bei Erwachsenen. Die mediane AUC_{ss} bei Kindern und Jugendlichen im Alter von 2 bis ≤ 6 Jahren wird etwa 40 % niedriger als die bei

Erwachsenen erwartet, wenn auch die Anzahl der Patienten, die dieser Einschätzung zugrunde liegen, begrenzt ist.

5.3 Präklinische Daten zur Sicherheit

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

Es wurden keine Langzeituntersuchungen durchgeführt, um das kanzerogene Potenzial von Infliximab zu beurteilen. Studien an TNF_{α}-defizienten Mäusen zeigten keinen Anstieg an Tumoren bei Verwendung von bekannten Tumorinitiatoren und/ oder Tumorpromotoren.

6. PHARMAZEUTISCHE ANGABEN

6.1 Liste der sonstigen Bestandteile

Saccharose
Polysorbat 80 (E 433)
Natriumdihydrogenphosphat-Monohydrat
Dinatriumphosphat-Dihydrat

6.2 Inkompatibilitäten

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

6.3 Dauer der Haltbarkeit

<u>Vor Rekonstitution</u>

5 Jahre bei 2 °C – 8 °C.

Inflectra kann einmalig über einen Zeitraum von bis zu 6 Monaten bei Temperaturen bis maximal 25 °C gelagert werden, jedoch nicht über das ursprüngliche Verfalldatum hinaus. Das neue Verfalldatum muss auf dem Umkarton vermerkt werden. Nach Entnahme aus der gekühlten Lagerung darf Inflectra nicht erneut gekühlt gelagert werden.

Nach Rekonstitution und Verdünnung

Die chemische und physikalische Stabilität der gebrauchsfertigen Lösung ist bei 2 °C – 8 °C für bis zu 60 Tage belegt und für weitere 24 Stunden bei 25 °C nach Entnahme aus der Kühlung. Aus mikrobiologischer Sicht sollte die Infusionslösung unverzüglich appliziert werden. Die Dauer und Bedingungen für die Aufbewahrung nach Rekonstitution liegen in der Verantwortung des Anwenders. Die Infusionslösung wird normalerweise innerhalb von 24 Stunden verwendet werden, sofern sie bei 2 °C – 8 °C aufbewahrt wird, außer die Rekonstitution/ Verdünnung wurde unter kontrollierten und validierten, aseptischen Bedingungen durchgeführt.

6.4 Besondere Vorsichtsmaßnahmen für die Aufbewahrung

Im Kühlschrank lagern (2 °C – 8 °C).

Aufbewahrungsbedingungen bis zu 25 °C vor Rekonstitution des Arzneimittels, siehe Abschnitt 6.3.

Aufbewahrungsbedingungen nach Rekonstitution des Arzneimittels, siehe Abschnitt 6.3.

6.5 Art und Inhalt des Behältnisses

Typ-1-Glas-Durchstechflasche mit Butylgummistopfen und einem Aluminiumverschluss mit Flip-off-Kappe.

Packungsgrößen mit 1, 2, 3, 4, 5 Durchstechflaschen.

Es werden möglicherweise nicht alle Packungsgrößen in den Verkehr gebracht.

6.6 Besondere Vorsichtsmaßnahmen für die Beseitigung und sonstige Hinweise zur Handhabung

1. Die Dosis und die Anzahl der benötigten Inflectra-Durchstechflaschen müssen berechnet werden. Jede Inflectra-Durchstechflasche enthält 100 mg Infliximab. Das benötigte Gesamtvolumen an hergestellter Inflectra-Lösung muss berechnet werden.

2. Der Inhalt jeder Inflectra-Durchstechflasche sollte mit 10 ml Wasser für Injektionszwecke unter aseptischen Bedingungen aufgelöst werden. Dazu sollte eine Spritze mit einer 21G (0,8 mm) oder kleineren Nadel verwendet werden. Nach Entfernen der Kappe ist die Oberseite der Durchstechflasche mit 70%igem Alkohol zu reinigen. Die Spritzennadel durch die Mitte des Gummistopfens einführen und das Wasser für Injektionszwecke an der Flascheninnenwand entlangrinnen lassen. Die Lösung vorsichtig durch Drehen der Durchstechflasche schwenken, um das Pulver aufzulösen. Ein zu langes oder zu heftiges Bewegen ist zu vermeiden. DIE DURCHSTECHFLASCHE NICHT SCHÜTTELN. Eine Schaumbildung der Lösung bei der Herstellung ist nicht ungewöhnlich. Die Lösung sollte fünf Minuten lang stehengelassen werden. Die Lösung sollte farblos bis hellgelb und opalisierend sein. Da es sich bei Infliximab um ein Protein handelt, können sich in der Lösung einige wenige feine, durchscheinende Partikel bilden. Die Lösung darf nicht verwendet werden, wenn opake Partikel, eine Verfärbung oder andere Fremdpartikel vorhanden sind.

3. Das benötigte Volumen der aufgelösten Inflectra-Lösung sollte auf 250 ml mit einer Natriumchlorid-Infusionslösung 9 mg/ml (0,9 %) verdünnt werden. Die rekonstituierte Inflectra-Lösung darf mit keinem anderen Lösungsmittel verdünnt werden. Zur Verdünnung entnehmen Sie jenes Volumen der Natriumchlorid-Infusionslösung 9 mg/ml (0,9 %) aus der 250-ml-Glasflasche oder dem 250-ml-Infusionsbeutel, das dem Volumen der hergestellten Inflectra-Lösung entspricht. Das benötigte Volumen der hergestellten Inflectra-Lösung sollte langsam zu der 250-ml-Infusionsflasche oder dem Infusionsbeutel hinzugefügt und vorsichtig vermischt werden. Verwenden Sie für Volumina über 250 ml entweder größere Infusionsbeutel (z. B. 500 ml, 1 000 ml) oder mehrere 250-ml-Infusionsbeutel, um sicherzustellen, dass die

Konzentration der Infusionslösung 4 mg/ml nicht überschreitet. Falls die Infusionslösung nach Rekonstitution und Verdünnung gekühlt gelagert wurde, sollte sie vor Schritt 4 (Infusion) über einen Zeitraum von 3 Stunden bei 25 °C gelagert werden, um ihre Temperatur der Raumtemperatur anzugleichen. Nur die im Infusionsbeutel zubereitete Inflectra-Lösung kann mehr als 24 Stunden bei 2 °C – 8 °C aufbewahrt werden.

4. Die Infusionslösung muss mindestens über die Dauer der empfohlenen Infusionszeit verabreicht werden (siehe Abschnitt 4.2). Verwenden Sie nur ein Infusionsset mit einem sterilen, pyrogenfreien Inline-Filter mit geringer Proteinbindung (maximale Porengröße 1,2 µm). Da kein Konservierungsmittel zugesetzt ist, wird empfohlen, mit der Verabreichung der Lösung so bald wie möglich zu beginnen, jedoch innerhalb von 3 Stunden nach Rekonstitution und Verdünnung. Wird die Lösung nicht unverzüglich appliziert, unterliegen Dauer und Bedingungen für die Aufbewahrung der gebrauchsfertigen Lösung der Verantwortung des Anwenders; die Aufbewahrungsdauer sollte im Normfall 24 Stunden bei 2 °C – 8 °C nicht überschreiten, es sei denn, Rekonstitution und Verdünnung wurden unter kontrollierten und validierten aseptischen Bedingungen durchgeführt (siehe Abschnitt 6.3). Nicht verbrauchte Anteile der Lösung dürfen nicht für eine Wiederverwendung aufbewahrt werden.

5. Inflectra sollte vor der Verabreichung auf sichtbare Fremdpartikel und Verfärbung überprüft werden. Lassen sich opake Partikel, Verfärbungen oder Fremdpartikel visuell feststellen, darf die Lösung nicht verwendet werden.

6. Nicht verwendetes Arzneimittel oder Abfallmaterial ist entsprechend den nationalen Anforderungen zu beseitigen.

7. INHABER DER ZULASSUNG

Pfizer Europe MA EEIG
Boulevard de la Plaine 17
1050 Brüssel
Belgien

8. ZULASSUNGSNUMMER(N)

EU/1/13/854/001
EU/1/13/854/002
EU/1/13/854/003
EU/1/13/854/004
EU/1/13/854/005

9. DATUM DER ERTEILUNG DER ZULASSUNG/VERLÄNGERUNG DER ZULASSUNG

Datum der Erteilung der Zulassung: 10. September 2013
Datum der letzten Verlängerung der Zulassung: 21. Juni 2018

10. STAND DER INFORMATION

Ausführliche Informationen zu diesem Arzneimittel sind auf den Internetseiten der Europäischen Arzneimittel-Agentur https://www.ema.europa.eu verfügbar.

ANHANG II

A. HERSTELLER DES WIRKSTOFFS BIOLOGISCHEN URSPRUNGS UND HERSTELLER DER FÜR DIE CHARGENFREIGABE VERANTWORTLICH IST

B. BEDINGUNGEN ODER EINSCHRÄNKUNGEN FÜR DIE ABGABE UND DEN GEBRAUCH

C. SONSTIGE BEDINGUNGEN UND AUFLAGEN DER GENEHMIGUNG FÜR DAS INVERKEHRBRINGEN

D. BEDINGUNGEN ODER EINSCHRÄNKUNGEN FÜR DIE SICHERE UND WIRKSAME ANWENDUNG DES ARZNEIMITTELS

A. HERSTELLER DES WIRKSTOFFS BIOLOGISCHEN URSPRUNGS UND HERSTELLER, DER FÜR DIE CHARGENFREIGABE VERANTWORTLICH IST

Name und Anschrift der Hersteller des Wirkstoffs biologischen Ursprungs

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

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

Lonza Biologics Tuas Pte Ltd
35 Tuas South Avenue 6,
Singapur 637377,
Singapur

Name und Anschrift des Herstellers, der für die Chargenfreigabe verantwortlich ist

Hospira Zagreb d.o.o.
Prudnička cesta 60
10291 Prigorje Brdovečko
Kroatien

B. BEDINGUNGEN ODER EINSCHRÄNKUNGEN FÜR DIE ABGABE UND DEN GEBRAUCH

Arzneimittel auf eingeschränkte ärztliche Verschreibung (siehe Anhang I: Zusammenfassung der Merkmale des Arzneimittels, Abschnitt 4.2).

C. SONSTIGE BEDINGUNGEN UND AUFLAGEN DER GENEHMIGUNG FÜR DAS INVERKEHRBRINGEN

- **Regelmäßig aktualisierte Unbedenklichkeitsberichte [Periodic Safety Update Reports (PSURs)]**

Die Anforderungen an die Einreichung von PSURs für dieses Arzneimittel sind in der nach Artikel 107 c Absatz 7 der Richtlinie 2001/83/EG vorgesehenen und im europäischen Internetportal für Arzneimittel veröffentlichten Liste der in der Union festgelegten Stichtage (EURD-Liste) - und allen künftigen Aktualisierungen - festgelegt.

D. BEDINGUNGEN ODER EINSCHRÄNKUNGEN FÜR DIE SICHERE UND WIRKSAME ANWENDUNG DES ARZNEIMITTELS

- **Risikomanagement-Plan (RMP)**

Der Inhaber der Genehmigung für das Inverkehrbringen (MAH) führt die notwendigen, im vereinbarten RMP beschriebenen und in Modul 1.8.2 der Zulassung dargelegten Pharmakovigilanzaktivitäten und Maßnahmen sowie alle künftigen vereinbarten Aktualisierungen des RMP durch.

Ein aktualisierter RMP ist einzureichen:

- nach Aufforderung durch die Europäische Arzneimittel-Agentur;
- jedes Mal, wenn das Risikomanagement-System geändert wird, insbesondere infolge neuer eingegangener Informationen, die zu einer wesentlichen Änderung des Nutzen-Risiko-Verhältnisses führen können oder infolge des Erreichens eines wichtigen Meilensteins (in Bezug auf Pharmakovigilanz oder Risikominimierung).

- **Zusätzliche Maßnahmen zur Risikominimierung**

Das Schulungsprogramm besteht aus einer Patientenkarte, die der Patient bei sich tragen sollte. Die Karte dient sowohl zur Erinnerung, die Daten und Ergebnisse spezifischer Tests zu dokumentieren, als auch dazu, dem Patienten den Austausch bestimmter Informationen mit dem behandelnden Arzt/den behandelnden Ärzten über die laufende Behandlung mit dem Arzneimittel zu ermöglichen.

Die Patientenkarte soll folgende wichtige Kernaussagen enthalten:

- Erinnerung für die Patienten, die Karte allen behandelnden Ärzten, auch in Notfallsituationen, vorzulegen und Mitteilung an die Ärzte, dass der Patient mit Inflectra behandelt wird.
- Anweisung, den Arzneimittelnamen und die Chargenbezeichnung zu dokumentieren.
- Vorschrift zur Dokumentation von Art, Datum und Ergebnis von Tuberkulose Screenings.
- Hinweis, dass die Behandlung mit Inflectra das Risiko für schwerwiegende Infektionen/Sepsis, opportunistische Infektionen, Tuberkulose, Hepatitis-B-Reaktivierung und BCG-Durchbruchinfektionen bei Kleinkindern, die *in utero* oder über das Stillen gegenüber Infliximab exponiert waren, erhöhen kann, und Angaben, wann ein Arzt aufgesucht werden sollte.
- Kontaktinformationen des verschreibenden Arztes.

ANHANG III

ETIKETTIERUNG UND PACKUNGSBEILAGE

A. ETIKETTIERUNG

ANGABEN AUF DER ÄUSSEREN UMHÜLLUNG

UMKARTON

1. BEZEICHNUNG DES ARZNEIMITTELS

Inflectra 100 mg Pulver für ein Konzentrat zur Herstellung einer Infusionslösung.
Infliximab

2. WIRKSTOFF

Eine Durchstechflasche enthält 100 mg Infliximab.
Nach Rekonstitution enthält 1 ml 10 mg Infliximab.

3. SONSTIGE BESTANDTEILE

Sonstige Bestandteile: Saccharose, Polysorbat 80 (E 433), Natriumdihydrogenphosphat-Monohydrat und Dinatriumphosphat-Dihydrat

4. DARREICHUNGSFORM UND INHALT

Pulver für ein Konzentrat zur Herstellung einer Infusionslösung.
1 Durchstechflasche
2 Durchstechflaschen
3 Durchstechflaschen
4 Durchstechflaschen
5 Durchstechflaschen

5. HINWEISE ZUR UND ART DER ANWENDUNG

Packungsbeilage beachten.

Zur intravenösen Anwendung

Vor der Anwendung rekonstituieren und verdünnen.

6. WARNHINWEIS, DASS DAS ARZNEIMITTEL FÜR KINDER UNZUGÄNGLICH AUFZUBEWAHREN IST

Arzneimittel für Kinder unzugänglich aufbewahren.

7. WEITERE WARNHINWEISE, FALLS ERFORDERLICH

8. VERFALLDATUM

Verwendbar bis
Bei Lagerung außerhalb des Kühlschranks verwendbar bis _____

9. BESONDERE VORSICHTSMASSNAHMEN FÜR DIE AUFBEWAHRUNG

Im Kühlschrank lagern.
Kann einmalig über einen Zeitraum von bis zu 6 Monaten bei Raumtemperatur (bis zu 25 °C) gelagert werden, jedoch nicht über das ursprüngliche Verfalldatum hinaus.

10. GEGEBENENFALLS BESONDERE VORSICHTSMASSNAHMEN FÜR DIE BESEITIGUNG VON NICHT VERWENDETEM ARZNEIMITTEL ODER DAVON STAMMENDEN ABFALLMATERIALIEN

11. NAME UND ANSCHRIFT DES PHARMAZEUTISCHEN UNTERNEHMERS

Pfizer Europe MA EEIG
Boulevard de la Plaine 17
1050 Brüssel
Belgien

12. ZULASSUNGSNUMMER(N)

EU/1/13/854/001 1 Durchstechflasche
EU/1/13/854/002 2 Durchstechflaschen
EU/1/13/854/003 3 Durchstechflaschen
EU/1/13/854/004 4 Durchstechflaschen
EU/1/13/854/005 5 Durchstechflaschen

13. CHARGENBEZEICHNUNG

Ch.-B.

14. VERKAUFSABGRENZUNG

15. HINWEISE FÜR DEN GEBRAUCH

16. ANGABEN IN BLINDENSCHRIFT

Der Begründung, keine Angaben in Blindenschrift aufzunehmen, wird zugestimmt.

17. INDIVIDUELLES ERKENNUNGSMERKMAL – 2D-BARCODE

2D-Barcode mit individuellem Erkennungsmerkmal

18. INDIVIDUELLES ERKENNUNGSMERKMAL – VOM MENSCHEN LESBARES FORMAT

PC
SN
NN

MINDESTANGABEN AUF KLEINEN BEHÄLTNISSEN

ETIKETT DER DURCHSTECHFLASCHE

1. BEZEICHNUNG DES ARZNEIMITTELS SOWIE ART DER ANWENDUNG

Inflectra 100 mg Pulver für ein Konzentrat zur Herstellung einer Infusionslösung
Infliximab
i.v.

2. HINWEISE ZUR ANWENDUNG

Zur intravenösen Anwendung nach Rekonstitution und Verdünnung.

3. VERFALLDATUM

Verw. bis

4. CHARGENBEZEICHNUNG

Ch.-B.

5. INHALT NACH GEWICHT, VOLUMEN ODER EINHEITEN

100 mg

6. WEITERE ANGABEN

Inflectra
100 mg Pulver für ein Konzentrat zur Herstellung einer Infusionslösung

Infliximab

Patientenkarte

Zeigen Sie diese Karte jedem Arzt, bei dem Sie in Behandlung sind.

Diese Patientenkarte enthält wichtige Sicherheitsinformationen, die Sie vor und während der Behandlung mit Inflectra kennen müssen.

Name des Patienten:
Name des Arztes:
Tel.-Nr. des Arztes:

Bitte bewahren Sie diese Karte nach Beginn einer neuen Hinweiskarte für 4 Monate nach Ihrer letzten Inflectra-Dosis als Referenz auf.

Bitte lesen Sie die Packungsbeilage für Inflectra sorgfältig durch, bevor Sie mit der Anwendung dieses Arzneimittels beginnen.

Beginn der Therapie mit Inflectra:

Datum der letzten Infusionen:

Es ist wichtig, dass Sie und Ihr Arzt den Arzneimittelnamen und die Chargenbezeichnung schriftlich festhalten.

Arzneimittelname:
Chargenbezeichnung:

Bitten Sie Ihren Arzt, die Art und das Datum der letzten Untersuchung(en) auf Tuberkulose (Tbc) unten zu dokumentieren:

Test	Test
Datum	Datum
Ergebnis	Ergebnis

Bitte bringen Sie zu jedem Arztbesuch unbedingt eine vollständige Liste aller von Ihnen angewendeten Medikamente mit.

Liste der Allergien

Liste anderer Medikamente

Infektionen

Vor der Behandlung mit Inflectra:

- Teilen Sie Ihrem Arzt mit, wenn Sie eine Infektion haben, auch wenn es eine sehr leichte ist.
- Es ist sehr wichtig, dass Sie es Ihrem Arzt mitteilen, wenn Sie jemals eine Tuberkulose hatten oder wenn Sie in engem Kontakt mit jemandem standen, der eine Tuberkulose hatte. Ihr Arzt wird testen, ob Sie Tuberkulose haben. Bitten Sie Ihren Arzt, die Art und das Datum der letzten Untersuchung(en) auf Tuberkulose (Tbc) auf der Karte zu dokumentieren.
- Teilen Sie Ihrem Arzt mit, wenn Sie Hepatitis B haben oder wissen oder vermuten, dass Sie Träger des Hepatitis-B-Virus sind.

Während der Behandlung mit Inflectra:

- Teilen Sie Ihrem Arzt sofort mit, wenn bei Ihnen Anzeichen einer Infektion auftreten. Anzeichen können Fieber, Gefühl von Müdigkeit, (anhaltender) Husten, Kurzatmigkeit, Gewichtsverlust, nächtliches Schwitzen, Durchfall, Wunden, Zahnprobleme, ein brennendes Gefühl beim Wasser lassen oder „grippeähnliche“ Zeichen sein.

Schwangerschaft, Stillzeit und Impfungen

- Falls Sie Inflectra während der Schwangerschaft erhalten haben oder falls Sie stillen, ist es wichtig, den Arzt Ihres Kindes darüber zu informieren, bevor Ihr Kind irgendeine Impfung erhält. Ihr Kind sollte in den ersten 12 Lebensmonaten, oder während Sie Ihr Kind stillen, keine sogenannten Lebendimpfstoffe, wie z. B. BCG (wird zum Schutz gegen Tuberkulose verwendet), erhalten, außer auf Empfehlung des Arztes Ihres Kindes.

Tragen Sie diese Karte bitte für vier Monate nach der letzten Anwendung von Inflectra ständig bei sich oder, im Fall einer Schwangerschaft, für 12 Monate nach Geburt Ihres Kindes. Nebenwirkungen können auch noch längere Zeit nach der letzten Anwendung auftreten.

B. PACKUNGSBEILAGE

Gebrauchsinformation: Information für Anwender

Inflectra 100 mg Pulver für ein Konzentrat zur Herstellung einer Infusionslösung
Infliximab

Lesen Sie die gesamte Packungsbeilage sorgfältig durch, bevor Sie mit der Anwendung dieses Arzneimittels beginnen, denn sie enthält wichtige Informationen.
- Heben Sie die Packungsbeilage auf. Vielleicht möchten Sie diese später nochmals lesen.
- Ihr Arzt wird Ihnen zusätzlich eine Patientenkarte geben, die wichtige Sicherheitsinformationen enthält, die Sie vor und während Ihrer Behandlung mit Inflectra kennen müssen.
- Bewahren Sie diese Karte nach Beginn einer neuen Hinweiskarte für 4 Monate nach Ihrer letzten Inflectra-Dosis als Referenz auf.
- Wenn Sie weitere Fragen haben, wenden Sie sich an Ihren Arzt.
- Dieses Arzneimittel wurde Ihnen persönlich verschrieben. Geben Sie es nicht an Dritte weiter. Es kann anderen Menschen schaden, auch wenn diese die gleichen Beschwerden haben wie Sie.
- Wenn Sie Nebenwirkungen bemerken, wenden Sie sich an Ihren Arzt. Dies gilt auch für Nebenwirkungen, die nicht in dieser Packungsbeilage angegeben sind. Siehe Abschnitt 4.

Was in dieser Packungsbeilage steht
1. Was ist Inflectra und wofür wird es angewendet?
2. Was sollten Sie vor der Anwendung von Inflectra beachten?
3. Wie ist Inflectra anzuwenden?
4. Welche Nebenwirkungen sind möglich?
5. Wie ist Inflectra aufzubewahren?
6. Inhalt der Packung und weitere Informationen

1. Was ist Inflectra und wofür wird es angewendet?

Inflectra enthält den Wirkstoff Infliximab, ein Protein menschlicher und tierischer (Maus) Herkunft. Infliximab ist ein monoklonaler Antikörper – eine Proteinart, die an eine bestimmte Zielstelle in Ihrem Körper bindet, welche TNF (Tumor-Nekrose-Faktor) alpha genannt wird.

Inflectra gehört zu einer Gruppe von Medikamenten, die „TNF-Blocker“ genannt werden. Es wird bei Erwachsenen bei den folgenden entzündlichen Erkrankungen eingesetzt:
- Rheumatoide Arthritis
- Psoriasis-Arthritis
- Ankylosierende Spondylitis (Morbus Bechterew)
- Psoriasis.

Inflectra wird bei Erwachsenen und Kindern ab 6 Jahren auch eingesetzt bei:
- Morbus Crohn
- Colitis ulcerosa.

Inflectra bindet gezielt TNF-alpha (Tumor-Nekrose-Faktor alpha) und hemmt dadurch dessen Aktivität. TNF-alpha ist an Entzündungsprozessen im Körper beteiligt, sodass durch seine Blockade die Entzündung in Ihrem Körper vermindert werden kann.

Rheumatoide Arthritis

Rheumatoide Arthritis ist eine entzündliche Gelenkerkrankung. Wenn Sie an einer aktiven rheumatoiden Arthritis leiden, werden Sie zunächst mit anderen Medikamenten behandelt. Sollten diese Medikamente keine ausreichende Wirkung haben, erhalten Sie Inflectra, das Sie in Kombination mit einem anderen Medikament, welches Methotrexat heißt, nehmen zur:
- Verminderung Ihrer Krankheitssymptome,

- Verlangsamung des Fortschreitens Ihrer Gelenkschäden,
- Verbesserung Ihrer körperlichen Funktionsfähigkeit.

Psoriasis-Arthritis

Die Psoriasis-Arthritis ist eine entzündliche Erkrankung der Gelenke, gewöhnlich begleitet von Schuppenflechte. Wenn Sie an einer aktiven Psoriasis-Arthritis leiden, werden Sie zunächst mit anderen Medikamenten behandelt. Sollten diese Medikamente keine ausreichende Wirkung haben, erhalten Sie Inflectra zur:
- Verminderung Ihrer Krankheitssymptome,
- Verlangsamung des Fortschreitens Ihrer Gelenkschäden,
- Verbesserung Ihrer körperlichen Funktionsfähigkeit.

Ankylosierende Spondylitis (Morbus Bechterew)

Die ankylosierende Spondylitis ist eine entzündliche Erkrankung der Wirbelsäule. Wenn Sie an ankylosierender Spondylitis leiden, werden Sie zunächst mit anderen Medikamenten behandelt. Sollten diese Medikamente keine ausreichende Wirkung haben, erhalten Sie Inflectra zur:
- Verminderung Ihrer Krankheitssymptome,
- Verbesserung Ihrer körperlichen Funktionsfähigkeit.

Psoriasis (Schuppenflechte)

Die Psoriasis ist eine entzündliche Erkrankung der Haut. Wenn Sie an einer mittelschweren bis schweren Psoriasis vom Plaque-Typ leiden, werden Sie zunächst mit anderen Medikamenten oder Behandlungsmethoden wie z. B. einer Phototherapie behandelt. Sollten diese Medikamente oder Behandlungsmethoden keine ausreichende Wirkung haben, erhalten Sie Inflectra, um die Symptome Ihrer Krankheit zu vermindern.

Colitis ulcerosa

Colitis ulcerosa ist eine entzündliche Erkrankung des Darms. Wenn Sie an Colitis ulcerosa leiden, werden Sie zunächst mit anderen Medikamenten behandelt. Sollten diese Medikamente keine ausreichende Wirkung haben, erhalten Sie Inflectra zur Behandlung Ihrer Erkrankung.

Morbus Crohn

Morbus Crohn ist eine entzündliche Darmerkrankung. Wenn Sie an Morbus Crohn leiden, werden Sie zunächst mit anderen Medikamenten behandelt. Sollten diese Medikamente keine ausreichende Wirkung haben, erhalten Sie Inflectra, um:
- einen aktiven Morbus Crohn zu behandeln,
- die Anzahl abnormer Öffnungen (Fisteln) zwischen dem Darm und der Haut, die auf andere Medikamente oder Operationen nicht angesprochen haben, zu reduzieren.

2. Was sollten Sie vor der Anwendung von Inflectra beachten?

Inflectra darf Ihnen nicht verabreicht werden,
- wenn Sie allergisch gegen Infliximab oder einen der in Abschnitt 6 genannten sonstigen Bestandteile dieses Arzneimittels sind,
- wenn Sie allergisch (überempfindlich) gegen Proteine sind, die von Mäusen stammen,
- wenn Sie Tuberkulose (Tbc) oder eine andere schwerwiegende Infektion, wie z. B. Lungenentzündung oder Blutvergiftung, haben,
- wenn Sie eine Herzinsuffizienz haben, die mäßiggradig oder schwer ist.

Inflectra darf nicht angewendet werden, wenn eine der o. g. Krankheiten bei Ihnen vorliegt. Wenn Sie sich nicht sicher sind, besprechen Sie dies mit Ihrem Arzt, bevor Sie Inflectra erhalten.

Warnhinweise und Vorsichtsmaßnahmen
Bitte sprechen Sie mit Ihrem Arzt vor oder während der Behandlung mit Inflectra, wenn Sie bereits mit Arzneimitteln, die Infliximab enthalten, behandelt worden sind.

- Teilen Sie Ihrem Arzt mit, wenn Sie in der Vergangenheit bereits mit Arzneimitteln, die Infliximab enthalten, behandelt worden sind und jetzt wieder eine Behandlung mit Inflectra beginnen.
- Wenn Sie eine Therapiepause von mehr als 16 Wochen in Ihrer Behandlung mit Infliximab hatten, besteht ein höheres Risiko für eine allergische Reaktion, wenn Sie die Behandlung wieder aufnehmen.

Infektionen

- Teilen Sie Ihrem Arzt vor der Verabreichung von Inflectra mit, falls Sie eine Infektion haben, auch wenn es eine sehr leichte ist.
- Teilen Sie Ihrem Arzt vor der Verabreichung von Inflectra mit, falls Sie jemals in einem Gebiet gelebt haben oder in ein Gebiet gereist sind, in dem Infektionen, die Histoplasmose, Kokzidioidomykose oder Blastomykose genannt werden, häufig auftreten. Diese Infektionen werden von speziellen Pilzarten hervorgerufen, die die Lungen oder andere Teile Ihres Körpers befallen können.
- Sie können leichter Infektionen bekommen, wenn Sie mit Inflectra behandelt werden. Wenn Sie 65 Jahre oder älter sind, ist das Risiko höher.
- Diese Infektionen können schwerwiegend sein und schließen Tuberkulose, Infektionen durch Viren, Pilze, Bakterien oder andere Umweltkeime und Sepsis ein, die lebensbedrohlich sein können.
- Teilen Sie Ihrem Arzt sofort mit, falls Sie während der Behandlung mit Inflectra Anzeichen einer Infektion bekommen. Anzeichen können Fieber, Husten, grippeähnliche Zeichen, Unwohlsein, gerötete oder heiße Haut, Wunden oder Zahnprobleme sein. Ihr Arzt rät Ihnen möglicherweise zu einem vorläufigen Abbruch der Inflectra-Behandlung.

Tuberkulose (Tbc)

- Es ist sehr wichtig, dass Sie es Ihrem Arzt mitteilen, falls Sie jemals eine Tuberkulose hatten oder falls Sie in engem Kontakt mit jemandem standen, der eine Tuberkulose hatte oder hat.
- Ihr Arzt wird testen, ob Sie Tuberkulose haben. Es wurde über Fälle von Tuberkulose bei Patienten berichtet, die mit Infliximab behandelt wurden, sogar bei Patienten, die bereits mit Arzneimitteln gegen Tbc behandelt wurden. Ihr Arzt wird diese Tests auf Ihrer Patientenkarte vermerken.
- Wenn Ihr Arzt der Ansicht ist, dass bei Ihnen das Risiko einer Tuberkulose besteht, können Sie Medikamente gegen Tuberkulose bekommen, bevor Sie Inflectra erhalten.
- Teilen Sie Ihrem Arzt sofort mit, falls bei Ihnen während der Behandlung mit Inflectra Anzeichen einer Tuberkulose auftreten. Anzeichen können anhaltender Husten, Gewichtsverlust, Müdigkeitsgefühl, Fieber, nächtliches Schwitzen sein.

Hepatitis-B-Virus

- Teilen Sie Ihrem Arzt vor der Verabreichung von Inflectra mit, falls Sie Träger des Hepatitis-B-Virus sind oder falls Sie Hepatitis B haben oder jemals gehabt haben.
- Teilen Sie Ihrem Arzt mit, falls Sie glauben, möglicherweise dem Risiko ausgesetzt zu sein, sich mit Hepatitis B zu infizieren.
- Ihr Arzt muss Sie auf Hepatitis-B-Virus testen.

- Eine Behandlung mit TNF-Blockern wie Inflectra kann bei Patienten, die das Hepatitis-B-Virus in sich tragen, zu einer Reaktivierung des Virus führen, die in manchen Fällen lebensbedrohlich sein kann.
- Wenn es bei Ihnen zu einer HBV-Reaktivierung kommt, muss Ihr Arzt die Therapie möglicherweise abbrechen und leitet eventuell eine effektive antivirale Therapie mit angemessener unterstützender Behandlung ein.

Herzprobleme

- Teilen Sie Ihrem Arzt mit, falls Sie irgendwelche Herzprobleme wie z. B. leichte Herzinsuffizienz haben.
- Ihr Arzt wird Ihr Herz genau beobachten.
- Teilen Sie Ihrem Arzt sofort mit, falls Sie während der Behandlung mit Inflectra neue oder sich verschlechternde Anzeichen einer Herzinsuffizienz bekommen. Anzeichen können Kurzatmigkeit oder Anschwellen der Füße sein.

Krebs und Lymphome

- Teilen Sie Ihrem Arzt vor der Verabreichung von Inflectra mit, falls Sie ein Lymphom (eine Art Blutkrebs) oder irgendeinen anderen Krebs haben oder jemals gehabt haben.
- Patienten mit schwerer rheumatoider Arthritis, die die Krankheit seit langer Zeit haben, haben möglicherweise ein erhöhtes Risiko, ein Lymphom zu entwickeln.
- Kinder und Erwachsene, die Inflectra anwenden, können ein erhöhtes Risiko haben, ein Lymphom oder einen anderen Krebs zu entwickeln.
- Einige Patienten, die TNF-Blocker einschließlich Infliximab erhalten haben, haben eine seltene Krebsart entwickelt, die hepatosplenales T-Zell-Lymphom genannt wird. Bei diesen Patienten handelte es sich meist um jugendliche Jungen oder junge Männer, die meisten mit Morbus Crohn oder Colitis ulcerosa. Diese Krebsart verlief meist tödlich. Fast alle diese Patienten hatten neben den TNF-Blockern Arzneimittel erhalten, die Azathioprin oder Mercaptopurin enthielten.
- Einige Patienten, die mit Infliximab behandelt wurden, entwickelten bestimmte Hautkrebsarten. Informieren Sie Ihren Arzt, wenn während oder nach der Therapie eine Veränderung Ihrer Haut oder Wucherungen auf der Haut auftreten.
- In einigen Fällen entwickelten Frauen, die wegen rheumatoider Arthritis mit Infliximab behandelt wurden, ein Zervixkarzinom. Frauen, die mit Inflectra behandelt werden, einschließlich Frauen über 60 Jahre, kann der Arzt zu regelmäßigen Vorsorgeuntersuchungen bezüglich Zervixkarzinomen raten.

Erkrankungen der Lunge oder starkes Rauchen

- Teilen Sie Ihrem Arzt vor der Verabreichung von Inflectra mit, falls Sie eine chronische Atemwegsobstruktion (COPD) haben oder falls Sie starker Raucher sind.
- Patienten mit COPD und Patienten, die starke Raucher sind, haben bei Behandlung mit Inflectra möglicherweise ein höheres Risiko, einen Krebs zu entwickeln.

Erkrankungen des Nervensystems

- Teilen Sie Ihrem Arzt vor der Verabreichung von Inflectra mit, falls Sie ein Problem haben oder jemals gehabt haben, das Ihr Nervensystem betrifft. Dies schließt ein: Multiple Sklerose, Guillain-Barré-Syndrom, falls Sie Krampfanfälle haben oder bei Ihnen eine „Optikusneuritis“ diagnostiziert wurde.
- Teilen Sie Ihrem Arzt sofort mit, falls Sie während der Behandlung mit Inflectra Symptome einer Nervenerkrankung bekommen. Anzeichen können sein: Veränderung des Sehens, Schwäche in den Armen oder Beinen, Taubheitsgefühl oder Kribbeln an jeglicher Stelle im Körper.

Abnorme Hautöffnungen

- Teilen Sie Ihrem Arzt mit, falls Sie irgendwelche abnormen Hautöffnungen (Fisteln) haben, bevor Sie Inflectra erhalten.

Impfungen

- Sprechen Sie mit Ihrem Arzt, wenn Sie kürzlich eine Impfung erhalten haben oder eine Impfung erhalten sollen.
- Sie sollten vor Beginn der Behandlung mit Inflectra alle empfohlenen Impfungen erhalten. Manche Impfstoffe können Ihnen während der Behandlung mit Inflectra verabreicht werden. Sie sollten jedoch keine Impfungen mit Lebendimpfstoffen (Impfstoffe, die abgeschwächte lebende Erreger enthalten) erhalten, da diese Infektionen verursachen können.
- Wenn Ihnen während der Schwangerschaft Inflectra verabreicht wurde, könnte Ihr Kind während seines ersten Lebensjahres ebenfalls ein erhöhtes Risiko haben, eine Infektion durch die Impfung mit einem Lebendimpfstoff zu bekommen. Es ist wichtig, dass Sie den Kinderarzt und andere Angehörige eines Gesundheitsberufs über Ihre Anwendung von Inflectra informieren, damit diese entscheiden können, wann Ihr Kind geimpft werden soll. Dies schließt Lebendimpfstoffe wie z. B. den BCG-Impfstoff (wird zum Schutz gegen Tuberkulose verwendet) mit ein.
- Wenn Sie stillen ist es wichtig, dass Sie den Arzt Ihres Kindes sowie andere Angehörige eines Gesundheitsberufs über Ihre Inflectra-Behandlung informieren, bevor Ihr Kind geimpft wird. Weitere Informationen finden Sie im Abschnitt Schwangerschaft, Stillzeit und Fortpflanzungsfähigkeit.

Arzneimittel, die Infektionen auslösen können

- Sprechen Sie mit Ihrem Arzt, wenn Sie kürzlich mit einem Arzneimittel, das Infektionen auslösen kann (wie z. B. BCG-Bakterien zur Blasenspülung bei einer Krebsbehandlung), behandelt wurden oder eine Behandlung mit einem solchen Arzneimittel geplant ist.

Operationen oder Zahnbehandlungen

- Teilen Sie Ihrem Arzt mit, falls bei Ihnen irgendwelche Operationen oder Zahnbehandlungen anstehen.
- Teilen Sie Ihrem Operateur oder Zahnarzt mit, dass Sie eine Behandlung mit Inflectra erhalten, indem Sie ihm die Patientenkarte zeigen.

Leberprobleme

- Einige Patienten, die Infliximab erhielten, entwickelten schwerwiegende Leberprobleme.
- Teilen Sie Ihrem Arzt sofort mit, falls Sie während der Behandlung mit Inflectra Symptome von Leberproblemen bekommen. Anzeichen können sein: eine Gelbfärbung der Haut und Augen, dunkelbraun gefärbter Urin, Schmerzen oder Schwellungen in der oberen rechten Seite des Bauchbereichs, Gelenkschmerzen, Hautausschläge oder Fieber.

Verminderte Anzahl von Blutkörperchen

- Bei einigen Patienten, die Infliximab erhalten, kann der Körper unter Umständen nicht genug von den Blutzellen bilden, die an der Bekämpfung von Infektionen oder der Stillung von Blutungen beteiligt sind.
- Teilen Sie Ihrem Arzt sofort mit, falls Sie während der Behandlung mit Inflectra Symptome einer verminderten Anzahl von Blutkörperchen bekommen. Anzeichen können sein: länger anhaltendes Fieber, Neigung zu Blutungen oder Blutergüssen, kleine rote oder violette Flecken, die durch Blutungen unter der Haut verursacht werden, oder Blässe.

Erkrankungen des Immunsystems

- Einige Patienten, die Inflectra erhielten, entwickelten Symptome einer Erkrankung des Immunsystems, genannt Lupus.
- Teilen Sie Ihrem Arzt sofort mit, falls Sie während der Behandlung mit Inflectra Symptome von Lupus entwickeln. Anzeichen können Gelenkschmerzen oder ein Ausschlag an Wangen oder Armen sein, der empfindlich auf Sonne reagiert.

Kinder und Jugendliche
Oben genannte Hinweise gelten auch für Kinder und Jugendliche. Zusätzlich:

- Bei einigen Kindern und Jugendlichen im Teenageralter, die TNF-Blocker wie Infliximab erhalten haben, trat Krebs auf, einschließlich ungewöhnlicher Arten, manchmal auch mit Todesfolge.
- Unter der Anwendung von Infliximab traten bei Kindern mehr Infektionen auf als bei Erwachsenen.
- Kinder sollten vor Beginn der Behandlung mit Inflectra alle empfohlenen Impfungen erhalten. Manche Impfstoffe können Kindern während der Behandlung mit Inflectra verabreicht werden, sie sollten jedoch keine Lebendimpfstoffe während der Behandlung mit Inflectra erhalten.

Inflectra sollte bei Kindern nur zur Behandlung eines Morbus Crohn oder einer Colitis ulcerosa eingesetzt werden. Diese Kinder müssen 6 Jahre oder älter sein.

Wenn Sie sich nicht sicher sind, ob von den o. g. Punkten irgendeiner auf Sie zutrifft, sprechen Sie mit Ihrem Arzt, bevor Sie Inflectra erhalten.

Anwendung von Inflectra zusammen mit anderen Arzneimitteln
Patienten mit entzündlichen Erkrankungen wenden bereits Medikamente zur Behandlung ihrer Krankheit an. Diese Medikamente können Nebenwirkungen hervorrufen. Ihr Arzt wird Ihnen mitteilen, welche anderen Medikamente Sie während der Behandlung mit Inflectra weiter anwenden müssen.

Informieren Sie Ihren Arzt, wenn Sie andere Arzneimittel anwenden, kürzlich andere Arzneimittel angewendet haben oder beabsichtigen andere Arzneimittel anzuwenden, einschließlich anderer Arzneimittel zur Behandlung von Morbus Crohn, Colitis ulcerosa, rheumatoider Arthritis, ankylosierender Spondylitis, Psoriasis-Arthritis oder Psoriasis sowie nicht verschreibungspflichtige Arzneimittel wie z. B. Vitamine oder pflanzliche Arzneimittel.

Teilen Sie Ihrem Arzt insbesondere mit, falls Sie eines der folgenden Arzneimittel anwenden:
- Arzneimittel, die Ihr Immunsystem beeinflussen.
- Kineret (enthält Anakinra). Inflectra und Kineret sollten nicht zusammen angewendet werden.
- Orencia (enthält Abatacept). Inflectra und Orencia sollten nicht zusammen angewendet werden.

Während der Behandlung mit Inflectra sollten Sie keine Lebendimpfstoffe erhalten. Wurden Sie während der Schwangerschaft mit Inflectra behandelt oder erhalten Sie Inflectra während Sie stillen, informieren Sie den Kinderarzt und andere Angehörige von Gesundheitsberufen, die Ihr Kind betreuen, über Ihre Inflectra-Behandlung, bevor Ihr Kind irgendeinen Impfstoff erhält.

Wenn Sie sich nicht sicher sind, ob von den o. g. Punkten irgendeiner auf Sie zutrifft, sprechen Sie mit Ihrem Arzt oder Apotheker, bevor Sie Inflectra anwenden.

Schwangerschaft, Stillzeit und Fortpflanzungsfähigkeit

- Wenn Sie schwanger sind oder stillen oder wenn Sie vermuten, schwanger zu sein oder beabsichtigen, schwanger zu werden, fragen Sie vor der Anwendung dieses Arzneimittels Ihren Arzt um Rat. Inflectra soll während der Schwangerschaft oder in der Stillzeit nur angewendet werden, wenn Ihr Arzt dies für notwendig hält.

- Sie sollen während Ihrer Behandlung mit Inflectra und für 6 Monate nach dem Ende der Behandlung vermeiden, schwanger zu werden. Besprechen Sie die Anwendung empfängnisverhütender Maßnahmen während dieses Zeitraumes mit ihrem Arzt.
- Wenn Sie Inflectra während der Schwangerschaft erhalten haben, könnte Ihr Kind ein erhöhtes Infektionsrisiko haben.
- Es ist wichtig, dass Sie den Kinderarzt und andere Angehörige eines Gesundheitsberufs über Ihre Anwendung von Inflectra informieren, bevor Ihr Kind geimpft wird. Wenn Sie Inflectra während der Schwangerschaft erhalten haben, kann die Anwendung eines BCG-Impfstoffs (wird zum Schutz vor Tuberkulose verwendet) innerhalb von 12 Monaten nach der Geburt bei Ihrem Kind zu einer Infektion mit schweren Komplikationen führen, einschließlich Tod. Lebendimpfstoffe, wie z. B. der BCG-Impfstoff, dürfen Ihrem Kind innerhalb von 12 Monaten nach der Geburt nicht gegeben werden, außer auf Empfehlung des Arztes Ihres Kindes. Weitere Informationen finden Sie im Abschnitt zu Impfungen.
- Wenn Sie stillen, ist es wichtig, dass Sie den Arzt Ihres Kindes sowie andere Angehörige eines Gesundheitsberufs über Ihre Inflectra-Behandlung informieren, bevor Ihr Kind geimpft wird. Während Sie Ihr Kind stillen, dürfen Ihrem Kind keine Lebendimpfstoffe gegeben werden, außer auf Empfehlung des Arztes Ihres Kindes.
- Massiv verminderte Anzahlen weißer Blutkörperchen wurden bei Kleinkindern berichtet, die von Frauen geboren wurden, die während der Schwangerschaft mit Infliximab behandelt worden waren. Wenn Ihr Kind häufig Fieber oder Infektionen hat, kontaktieren Sie umgehend den Kinderarzt.

Verkehrstüchtigkeit und Fähigkeit zum Bedienen von Maschinen

Inflectra hat voraussichtlich keine Auswirkung auf die Verkehrstüchtigkeit und das Bedienen von Werkzeugen oder Maschinen. Wenn Sie sich nach der Behandlung mit Inflectra müde, schwindelig oder unwohl fühlen, lenken Sie kein Fahrzeug und bedienen Sie keine Werkzeuge oder Maschinen.

Inflectra enthält Natrium

Dieses Arzneimittel enthält weniger als 1 mmol Natrium (23 mg) pro Dosis, d. h. es ist nahezu „natriumfrei“. Bevor Ihnen Inflectra verabreicht wird, wird es jedoch mit einer Lösung vermist, die Natrium enthält. Sprechen Sie mit Ihrem Arzt, wenn Sie eine kochsalzarme Diät einhalten müssen.

3. Wie ist Inflectra anzuwenden?

Wie Inflectra dosiert wird
- Ihr Arzt wird entscheiden, welche Inflectra-Dosis (in mg) Sie erhalten und wie oft es verabreicht wird. Dies hängt von Ihrer Erkrankung, Ihrem Gewicht und Ihrem Ansprechen auf Inflectra ab.
- Die unten stehende Tabelle zeigt, wie oft Sie dieses Medikament normalerweise nach Ihrer ersten Dosis erhalten.

2. Dosis	2 Wochen nach Ihrer 1. Dosis
3. Dosis	6 Wochen nach Ihrer 1. Dosis
Weitere Dosen	Alle 6 bis 8 Wochen, abhängig von Ihrer Erkrankung.

Rheumatoide Arthritis
Die übliche Dosis beträgt 3 mg pro kg Körpergewicht.

Psoriasis-Arthritis, Ankylosierende Spondylitis (Morbus Bechterew), Psoriasis (Schuppenflechte), Colitis ulcerosa und Morbus Crohn
Die übliche Dosis beträgt 5 mg pro kg Körpergewicht.

Wie Inflectra angewendet wird

- Inflectra wird Ihnen von Ihrem Arzt oder Ihrer Krankenschwester in einem Krankenhaus oder einer Klinik verabreicht.
- Ihr Arzt oder Ihre Krankenschwester wird die Infusionslösung vorbereiten.
- Das Medikament wird als Infusion (Tropf) (über 2 Stunden) in eine Vene, normalerweise am Arm, verabreicht. Nach der dritten Behandlung kann Ihr Arzt entscheiden, Ihnen Ihre Inflectra-Dosis über 1 Stunde zu verabreichen.
- Während der Verabreichung von Inflectra sowie 1 bis 2 Stunden danach werden Sie überwacht.

Anwendung bei Kindern und Jugendlichen

Bei Kindern (6 Jahre oder älter) ist die empfohlene Dosis bei der Behandlung von Morbus Crohn oder einer Colitis ulcerosa die gleiche wie bei Erwachsenen.

Wenn Sie eine zu große Menge Inflectra erhalten haben

Da dieses Arzneimittel von Ihrem Arzt oder Ihrer Krankenschwester verabreicht wird, ist es unwahrscheinlich, dass Sie eine zu große Menge erhalten. Es sind keine Nebenwirkungen bekannt, die auf die Verabreichung einer zu großen Menge Inflectra zurückzuführen sind.

Wenn Sie Ihre Behandlung mit Inflectra vergessen oder verpasst haben

Wenn Sie einen Behandlungstermin mit Inflectra vergessen oder verpasst haben, vereinbaren Sie so schnell wie möglich einen neuen Termin.

Wenn Sie weitere Fragen zur Anwendung dieses Arzneimittels haben, wenden Sie sich an Ihren Arzt.

4. Welche Nebenwirkungen sind möglich?

Wie alle Arzneimittel kann auch dieses Arzneimittel Nebenwirkungen haben, die aber nicht bei jedem auftreten müssen. Die meisten Nebenwirkungen sind leicht bis mäßig. Jedoch können einige Patienten schwerwiegende Nebenwirkungen haben und einer Behandlung bedürfen. Nebenwirkungen können auch noch nach dem Ende der Inflectra-Behandlung auftreten.

Benachrichtigen Sie bitte sofort Ihren Arzt, wenn Sie eines der folgenden Anzeichen bemerken:
- **Zeichen einer allergischen Reaktion** wie z. B. Schwellung von Gesicht, Lippen, Mund oder Hals, die Schwierigkeiten beim Schlucken oder Atmen verursachen kann, Hautausschlag, Quaddeln, Schwellung von Händen, Füßen oder Knöcheln. Einige dieser Reaktionen können schwerwiegend oder lebensbedrohlich sein. Eine allergische Reaktion kann innerhalb von 2 Stunden nach der Infusion oder später auftreten. Weitere Anzeichen allergischer Nebenwirkungen, die bis zu 12 Tage nach der Infusion auftreten können, sind Muskelschmerzen, Fieber, Gelenk- oder Kieferschmerzen, Halsschmerzen oder Kopfschmerzen.
- **Zeichen eines Herzproblems** wie z. B. Beschwerden oder Schmerzen im Brustkorb, Schmerzen im Arm, Magenschmerzen, Kurzatmigkeit, Angst, Benommenheit, Schwindelgefühl, Gefühl, ohnmächtig zu werden, Schwitzen, Übelkeit (Unwohlsein), Erbrechen, Flattern oder Pochen im Brustkorb, schneller oder langsamer Herzschlag und Schwellung der Füße.
- **Zeichen einer Infektion (einschließlich Tuberkulose)** wie z. B. Fieber, Gefühl von Müdigkeit, Husten, der anhaltend sein kann, Kurzatmigkeit, grippeähnliche Symptome, Gewichtsverlust, nächtliches Schwitzen, Durchfall, Wunden, Ansammlung von Eiter im Darm oder um den Anus (Abszess), Zahnprobleme oder brennendes Gefühl beim Wasserlassen.
- **Mögliche Zeichen einer Krebserkrankung** können unter anderem Lymphknotenschwellungen, Gewichtsverlust, Fieber, ungewöhnliche Hautknötchen, Veränderungen von Muttermalen oder der Hautfarbe oder ungewöhnliche vaginale Blutungen sein.
- **Zeichen eines Lungenproblems** wie z. B. Husten, Atemschwierigkeiten oder Enge im Brustraum.

- **Zeichen eines Problems des Nervensystems (einschließlich Augenproblemen)** wie z. B. Anzeichen eines Schlaganfalls (plötzliches Taubheits- oder Schwächegefühl in Gesicht, Arm oder Bein, insbesondere auf einer Körperseite, plötzliche Verwirrung, Schwierigkeiten beim Sprechen oder Verstehen, Schwierigkeiten beim Sehen auf einem oder beiden Augen, Schwierigkeiten beim Laufen, Schwindelgefühl, Verlust des Gleichgewichtsinns oder der Koordination oder schwere Kopfschmerzen), Krampfanfälle, Kribbeln/ Taubheitsgefühl in irgendeinem Körperteil oder Schwächegefühl in den Armen oder Beinen, Veränderungen des Sehens wie z. B. Doppeltsehen oder andere Augenprobleme.
- **Zeichen eines Leberproblems** (einschließlich einer Hepatitis-B-Infektion, wenn Sie in der Vergangenheit an Hepatitis B erkrankt waren) wie z. B. gelbe Verfärbungen von Haut oder Augen, dunkelbraun gefärbter Urin, Schmerzen oder Schwellungen im rechten oberen Bereich des Bauches, Gelenkschmerzen, Hautausschläge oder Fieber.
- **Zeichen einer Erkrankung des Immunsystems**, wie z. B. Gelenkschmerzen oder ein Ausschlag an Wangen oder Armen, der sonnenempfindlich ist (genannt Lupus), oder Husten, Kurzatmigkeit, Fieber oder Hautausschlag (Sarkoidose).
- **Zeichen einer verminderten Anzahl von Blutkörperchen** wie z. B. anhaltendes Fieber, leichteres Auftreten einer Blutung oder eines Blutergusses, kleine rote oder violette Flecken, die durch Blutungen unter der Haut verursacht werden, oder bleiches Aussehen.
- **Zeichen schwerwiegender Hautprobleme**, wie z. B. rötliche zielscheibenförmige Punkte oder runde Flecken auf dem Rumpf, oft mit mittigen Blasen, großflächiges Schälen oder Abschuppen der Haut (Exfoliation), Geschwüre in Mund, Rachen, Nase, an den Geschlechtsorganen und Augen oder mit Eiter gefüllte Beulen, die über den Körper verteilt sein können. Diese Hautreaktionen können von Fieber begleitet sein.

Teilen Sie es Ihrem Arzt sofort mit, wenn Sie eines der o. g. Anzeichen bemerken.

Die folgenden Nebenwirkungen wurden bei Inflectra beobachtet:

Sehr häufig: kann bei mehr als 1 von 10 Behandelten auftreten
- Magenschmerzen, Übelkeit
- Virusinfektionen wie z. B. Herpes oder Grippe
- Infektion der oberen Atemwege wie z. B. Nasennebenhöhlen-Entzündung
- Kopfschmerzen
- Infusionsbedingte Nebenwirkungen
- Schmerzen

Häufig: kann bei bis zu 1 von 10 Behandelten auftreten
- Veränderungen der Leberfunktion, Anstieg von Leberenzymen (gemessen in Bluttests)
- Infektionen der Lunge oder des Brustraums wie z. B. Bronchitis oder Lungenentzündung
- Schwierigkeiten oder Schmerzen beim Atmen, Schmerzen im Brustkorb
- Magen- oder Darm-Blutung, Durchfall, Verdauungsstörungen, Sodbrennen, Verstopfung
- Nesselartiger Ausschlag (Quaddeln), juckender Ausschlag oder trockene Haut
- Gleichgewichtsprobleme oder Schwindelgefühl
- Fieber, verstärktes Schwitzen
- Kreislaufprobleme wie z. B. niedriger oder hoher Blutdruck
- Blutergüsse, Hitzewallungen oder Nasenbluten, warme, rote Haut (rot anlaufen)
- Gefühl von Müdigkeit oder Schwäche
- Bakterielle Infektionen wie z. B. Blutvergiftung, Abszess oder Infektionen der Haut (Cellulitis)
- Infektion der Haut, verursacht durch einen Pilz
- Blutprobleme wie z. B. Anämie oder verminderte Zahl weißer Blutkörperchen
- Geschwollene Lymphknoten
- Depression, Schlafstörungen
- Augenprobleme, einschließlich roter Augen und Infektionen
- Herzrasen (Tachykardie) oder Herzklopfen
- Gelenk-, Muskel- oder Rückenschmerzen

- Harnwegsinfektion
- Psoriasis, Hautprobleme wie z. B. Ekzem und Haarausfall
- Reaktion an der Injektionsstelle wie z. B. Schmerzen, Schwellung, Rötung oder Juckreiz
- Frösteln, Flüssigkeitsansammlung unter der Haut mit Schwellung
- Taubheitsgefühl oder Kribbeln

Gelegentlich: kann bei bis zu 1 von 100 Behandelten auftreten
- Eingeschränkte Blutversorgung, Venenschwellung
- Ansammlung von Blut außerhalb der Blutgefäße (Hämatom) oder Blutergüsse
- Hautprobleme wie z. B. Blasenbildung, Warzen, abnormale Hautfärbung oder Pigmentierung oder geschwollene Lippen oder Verdickung der Haut oder rote, schuppige und schuppartige Haut
- Schwere allergische Reaktionen (z. B. Anaphylaxie), Erkrankung des Immunsystems, genannt Lupus, allergische Reaktionen auf Fremdeiweiße
- Verzögerung der Wundheilung
- Schwellung der Leber (Hepatitis) oder Gallenblase, Leberschaden
- Gefühl von Vergesslichkeit, Gereiztheit, Verwirrung, Nervosität
- Augenprobleme einschließlich verschwommenes oder vermindertes Sehen, verschwollene Augen oder Gerstenkörner
- Neuauftreten oder Verschlechterung einer bestehenden Herzinsuffizienz, langsame Herzfrequenz
- Ohnmacht
- Krämpfe, Nervenprobleme
- Loch im Darm oder Darmverschluss, Magenschmerzen oder -krämpfe
- Schwellung der Bauchspeicheldrüse (Pankreatitis)
- Pilzinfektionen, wie z. B. Infektionen mit Hefepilzen oder Pilzinfektionen der Nägel
- Lungenprobleme (wie z. B. Ödeme)
- Flüssigkeitsansammlung um die Lunge (Pleuraerguss)
- Verengte Atemwege in den Lungen, die Atembeschwerden verursachen
- Entzündetes Lungenfell, das zu starken Brustschmerzen führt, die sich beim Atmen verschlimmern (Brustfellentzündung)
- Tuberkulose
- Niereninfektionen
- Geringe Blutplättchenzahl, zu viele weiße Blutkörperchen
- Scheideninfektionen
- Blutuntersuchung weist „Antikörper“ gegen Ihren eigenen Körper nach
- Änderungen der Cholesterin- und Fettwerte im Blut
- Gewichtszunahme (bei den meisten Patienten war die Gewichtszunahme gering)

Selten: kann bei bis zu 1 von 1 000 Behandelten auftreten
- Eine Form von Blutkrebs (Lymphom)
- Zu geringer Sauerstofftransport im Körper, Kreislaufstörungen wie z. B. Verengung eines Blutgefäßes
- Gehirnhautentzündung (Meningitis)
- Infektionen aufgrund eines geschwächten Immunsystems
- Hepatitis-B-Infektion, falls Sie in der Vergangenheit Hepatitis B hatten
- Entzündung der Leber, verursacht durch ein Problem des Immunsystems (autoimmune Hepatitis)
- Leberproblem, das eine Gelbfärbung von der Haut oder den Augen verursacht (Gelbsucht)
- Abnormale Schwellung oder Wachstum von Gewebe
- Schwere allergische Reaktion, die Bewusstlosigkeit hervorrufen und lebensbedrohlich sein kann (anaphylaktischer Schock)
- Erweiterung kleiner Blutgefäße (Vaskulitis)
- Immunstörungen, die Lunge, Haut und Lymphknoten betreffen (wie Sarkoidose)

- Ansammlungen von Immunzellen infolge einer Entzündungsreaktion (granulomatöse Läsionen)
- Gleichgültigkeit oder Emotionslosigkeit
- Schwerwiegende Hautprobleme wie z. B. toxisch epidermale Nekrolyse, Stevens-Johnson-Syndrom und akute generalisierte exanthematische Pustulose
- Andere Hautprobleme wie z. B. Erythema multiforme, Blasen und sich abschälende Haut oder Eiterbeulen (Furunkulose)
- Schwerwiegende Erkrankungen des Nervensystems wie z. B. Myelitis transversa, Multiple-Sklerose-artige Erkrankung, Optikusneuritis und Guillain-Barré-Syndrom
- Entzündung im Auge, die Veränderungen des Sehvermögens verursachen kann, einschließlich Blindheit
- Flüssigkeitsansammlung im Herzbeutel (Perikarderguss)
- Schwerwiegende Lungenprobleme (wie z. B. interstitielle Lungenerkrankung)
- Melanom (eine Art Hautkrebs)
- Zervixkarzinom
- Niedrige Anzahl an Blutkörperchen, einschließlich massiv verminderter Anzahl weißer Blutkörperchen
- Kleine rote oder violette Flecken, verursacht durch Blutungen unter der Haut
- Flechtenartige (lichenoide) Reaktionen (juckender, rötlich bis purpurroter Hautausschlag und/ oder fadenförmige weißlich-graue Linien auf Schleimhäuten)
- Abnormale Werte eines Blutproteins, genannt „Komplementfaktor“, der Teil des Immunsystems ist

Nicht bekannt: Häufigkeit auf Grundlage der verfügbaren Daten nicht abschätzbar
- Krebs bei Kindern und Erwachsenen
- Seltener Blutkrebs, der meistens männliche Jugendliche oder junge Männer betrifft (hepatosplenales T-Zell-Lymphom)
- Leberversagen
- Merkelzell-Karzinom (eine Art Hautkrebs)
- Kaposi-Sarkom, eine seltene Krebserkrankung, die mit einer Infektion mit dem humanen Herpesvirus 8 assoziiert ist. Das Kaposi-Sarkom tritt am häufigsten in Form von violetten Hautläsionen auf.
- Verschlimmerung einer Erkrankung namens Dermatomyositis (Muskelschwäche begleitet von Hautausschlag)
- Herzinfarkt
- Schlaganfall
- Vorübergehender Sehverlust während oder innerhalb von zwei Stunden nach der Infusion
- Infektion, die auf einen Lebendimpfstoff zurückzuführen ist, aufgrund eines geschwächten Immunsystems
- Probleme nach einem medizinischen Eingriff (einschließlich infektiöser und nicht infektiöser Beschwerden)

Zusätzliche Nebenwirkungen bei Kindern und Jugendlichen

Bei Kindern mit Morbus Crohn, die Infliximab erhielten, zeigten sich im Vergleich zu Erwachsenen mit Morbus Crohn, die Infliximab erhielten, Unterschiede in den Nebenwirkungen. Folgende Nebenwirkungen traten häufiger bei Kindern auf: verminderte Zahl roter Blutkörperchen (Anämie), Blut im Stuhl, niedrige Gesamtzahl weißer Blutkörperchen (Leukopenie), Röte oder Erröten (rot anlaufen), Infektionen mit Viren, geringe Anzahl von weißen Blutkörperchen, die Infektionen bekämpfen (Neutropenie), Knochenbrüche, bakterielle Infektionen und allergische Reaktionen der Atemwege.

Meldung von Nebenwirkungen

Wenn Sie Nebenwirkungen bemerken, wenden Sie sich an Ihren Arzt, Apotheker oder das medizinische Fachpersonal. Dies gilt auch für Nebenwirkungen, die nicht in dieser Packungsbeilage angegeben sind. Sie können Nebenwirkungen auch direkt über das in Anhang V aufgeführte nationale

Meldesystem anzeigen. Indem Sie Nebenwirkungen melden, können Sie dazu beitragen, dass mehr Informationen über die Sicherheit dieses Arzneimittels zur Verfügung gestellt werden.

5. Wie ist Inflectra aufzubewahren?

Inflectra wird üblicherweise vom medizinischen Fachpersonal aufbewahrt werden. Die Lagerhinweise, sollten Sie sie benötigen, sind wie folgt:

- Bewahren Sie dieses Arzneimittel für Kinder unzugänglich auf.
- Sie dürfen dieses Arzneimittel nach dem auf dem Etikett nach „Verw. bis“ und dem Umkarton nach „Verwendbar bis“ angegebenen Verfalldatum nicht mehr verwenden. Das Verfalldatum bezieht sich auf den letzten Tag des angegebenen Monats.
- Im Kühlschrank lagern (2 °C bis 8 °C).
- Dieses Arzneimittel kann im Originalumkarton auch außerhalb gekühlter Lagerungsbedingungen bei maximal 25 °C einmalig über einen Zeitraum von bis zu 6 Monaten gelagert werden, jedoch nicht über das ursprüngliche Verfalldatum hinaus. In diesem Fall darf es nicht erneut gekühlt gelagert werden. Vermerken Sie das neue Verfalldatum mit Tag/ Monat/ Jahr auf dem Umkarton. Entsorgen Sie dieses Arzneimittel, falls nicht verwendet, entweder an diesem neuen Verfalldatum oder am Verfalldatum, das auf dem Umkarton aufgedruckt ist, je nachdem, welches Verfalldatum zuerst erreicht ist.
- Es wird empfohlen, Inflectra nach der Zubereitung zur Infusion sobald wie möglich zu verabreichen (innerhalb von 3 Stunden). Bei steriler Zubereitung der Lösung kann diese jedoch für bis zu 60 Tage im Kühlschrank bei 2 °C bis 8 °C und für weitere 24 Stunden bei 25 °C nach Entnahme aus der Kühlung aufbewahrt werden.
- Sie dürfen dieses Arzneimittel nicht verwenden, wenn es verfärbt ist oder Partikel enthält.

6. Inhalt der Packung und weitere Informationen

Was Inflectra enthält

- Der Wirkstoff ist: Infliximab. Jede Durchstechflasche enthält 100 mg Infliximab. Nach Auflösen enthält jeder ml 10 mg Infliximab.
- Die sonstigen Bestandteile sind: Saccharose, Polysorbat 80 (E 433), Natriumdihydrogenphosphat-Monohydrat und Dinatriumphosphat-Dihydrat.

Wie Inflectra aussieht und Inhalt der Packung

Inflectra wird als Durchstechflasche aus Glas mit Pulver für ein Konzentrat zur Herstellung einer Infusionslösung zur Verfügung gestellt. Das Pulver ist weiß.

Inflectra wird in Packungen mit 1, 2, 3, 4 oder 5 Durchstechflaschen hergestellt. Es werden möglicherweise nicht alle Packungsgrößen in den Verkehr gebracht.

Pharmazeutischer Unternehmer

Pfizer Europe MA EEIG
Boulevard de la Plaine 17
1050 Brüssel
Belgien

Hersteller

Hospira Zagreb d.o.o.
Prudnička cesta 60
10291 Prigorje Brdovečko
Kroatien

Falls Sie weitere Informationen über das Arzneimittel wünschen, setzen Sie sich bitte mit dem örtlichen Vertreter des pharmazeutischen Unternehmers in Verbindung.

België/Belgique/Belgien
Luxembourg/Luxemburg
Pfizer NV/SA
Tél/Tel: +32 (0)2 554 62 11

България
Пфайзер Люксембург САРЛ, Клон България
Тел.: +359 2 970 4333

Česká republika
Pfizer, spol. s r.o.
Tel: +420 283 004 111

Danmark
Pfizer ApS
Tlf.: +45 44 20 11 00

Deutschland
PFIZER PHARMA GmbH
Tel: +49 (0)30 550055-51000

Eesti
Pfizer Luxembourg SARL Eesti filiaal
Tel: +372 666 7500

Ελλάδα
Pfizer Ελλάς A.E.
Τηλ: +30 210 6785800

España
Pfizer, S.L.
Tel: +34 91 490 99 00

France
Pfizer
Tél: + 33 (0)1 58 07 34 40

Hrvatska
Pfizer Croatia d.o.o.
Tel: +385 1 3908 777

Ireland Unlimited Company
Pfizer Healthcare Ireland
Tel: +1800 633 363 (toll free)
Tel: +44 (0)1304 616161

Ísland
Icepharma hf.
Sími: +354 540 8000

Lietuva
Pfizer Luxembourg SARL filialas Lietuvoje
Tel: +370 5 251 4000

Magyarország
Pfizer Kft.
Tel.: + 36 1 488 37 00

Malta
Drugsales Ltd
Tel: +356 21419070/1/2

Nederland
Pfizer bv
Tel: +31 (0)800 63 34 636

Norge
Pfizer AS
Tlf: +47 67 52 61 00

Österreich
Pfizer Corporation Austria Ges.m.b.H.
Tel: +43 (0)1 521 15-0

Polska
Pfizer Polska Sp. z o.o.
Tel.: +48 22 335 61 00

Portugal
Laboratórios Pfizer, Lda.
Tel: +351 21 423 5500

România
Pfizer Romania S.R.L.
Tel: +40 (0) 21 207 28 00

Slovenija
Pfizer Luxembourg SARL
Pfizer, podružnica za svetovanje s področja farmacevtske dejavnosti, Ljubljana
Tel: +386 (0)1 52 11 400

Slovenská republika
Pfizer Luxembourg SARL, organizačná zložka
Tel: +421 2 3355 5500

Suomi/Finland
Pfizer Oy
Puh/Tel: +358 (0)9 430 040

Italia
Pfizer S.r.l.
Tel: +39 06 33 18 21

Κύπρος
Pfizer Ελλάς A.E. (Cyprus Branch)
Τηλ: +357 22817690

Latvija
Pfizer Luxembourg SARL filiāle Latvijā
Tel: + 371 670 35 775

Sverige
Pfizer AB
Tel: +46 (0)8 550 520 00

Diese Packungsbeilage wurde zuletzt überarbeitet im {MM.JJJJ}.

Weitere Informationsquellen

Ausführliche Informationen zu diesem Arzneimittel sind auf den Internetseiten der Europäischen Arzneimittel-Agentur https://www.ema.europa.eu verfügbar.

Die folgenden Informationen sind für medizinisches Fachpersonal bestimmt:

Die Patientenkarte sollte den mit Inflectra behandelten Patienten ausgehändigt werden.

Anweisungen zu Gebrauch und Handhabung – Lagerungsbedingungen

Bei 2 °C – 8 °C lagern.

Inflectra kann einmalig über einen Zeitraum von bis zu 6 Monaten bei Temperaturen bis maximal 25 °C gelagert werden, jedoch nicht über das ursprüngliche Verfalldatum hinaus. Das neue Verfalldatum muss auf dem Umkarton vermerkt werden. Nach Entnahme aus der gekühlten Lagerung darf Inflectra nicht erneut gekühlt gelagert werden.

Anweisungen zum Gebrauch und Umgang – Rekonstitution, Dilution und Verabreichung

Um die Rückverfolgbarkeit biologischer Arzneimittel zu verbessern, müssen die Bezeichnung des Arzneimittels und die Chargenbezeichnung des angewendeten Arzneimittels eindeutig dokumentiert werden.

1. Die Dosis und die Anzahl der benötigten Inflectra-Durchstechflaschen müssen berechnet werden. Jede Inflectra-Durchstechflasche enthält 100 mg Infliximab. Das benötigte Gesamtvolumen an hergestellter Inflectra-Lösung muss berechnet werden.

2. Der Inhalt jeder Inflectra-Durchstechflasche sollte mit 10 ml Wasser für Injektionszwecke unter aseptischen Bedingungen aufgelöst werden. Dazu sollte eine Spritze mit einer 21G (0,8 mm) oder kleineren Nadel verwendet werden. Nach Entfernen der Kappe ist die Oberseite der Durchstechflasche mit 70%igem Alkohol zu reinigen. Die Spritzennadel durch die Mitte des Gummistopfens einführen und das Wasser für Injektionszwecke an der Flascheninnenwand entlangrinnen lassen. Die Lösung vorsichtig durch Drehen der Durchstechflasche schwenken, um das Pulver aufzulösen. Ein zu langes oder zu heftiges Bewegen ist zu vermeiden. DIE DURCHSTECHFLASCHE NICHT SCHÜTTELN. Eine Schaumbildung der Lösung bei der Herstellung ist nicht ungewöhnlich. Die Lösung sollte fünf Minuten lang stehengelassen werden. Die Lösung sollte farblos bis hellgelb und opalisierend sein. Da es sich bei Infliximab um ein Protein handelt, können sich in der Lösung einige wenige feine, durchscheinende Partikel bilden. Die Lösung darf nicht verwendet werden, wenn opake Partikel, eine Verfärbung oder andere Fremdpartikel vorhanden sind.

3. Das benötigte Volumen der aufgelösten Inflectra-Lösung sollte auf 250 ml mit einer Natriumchlorid-Infusionslösung 9 mg/ml (0,9 %) verdünnt werden. Die rekonstituierte Inflectra-Lösung darf mit keinem anderen Lösungsmittel verdünnt werden. Zur Verdünnung entnehmen Sie jenes Volumen der Natriumchlorid-Infusionslösung 9 mg/ml (0,9 %) aus der 250-ml-Glasflasche oder dem 250-ml-Infusionsbeutel, das dem Volumen der hergestellten Inflectra-Lösung entspricht. Das benötigte Volumen der hergestellten Inflectra-Lösung sollte langsam zu der 250-ml-Infusionsflasche oder dem Infusionsbeutel hinzugefügt und vorsichtig vermischt werden. Verwenden Sie für Volumina über 250 ml entweder größere Infusionsbeutel (z. B. 500 ml, 1.000 ml) oder mehrere 250-ml-Infusionsbeutel, um sicherzustellen, dass die Konzentration der Infusionslösung 4 mg/ml nicht überschreitet. Falls die Infusionslösung nach Rekonstitution und Verdünnung gekühlt gelagert wurde, sollte sie vor Schritt 4 (Infusion) über einen Zeitraum von 3 Stunden bei 25 °C gelagert werden, um ihre Temperatur der Raumtemperatur anzugleichen. Nur die im Infusionsbeutel zubereitete Inflectra-Lösung kann mehr als 24 Stunden bei 2 °C bis 8 °C aufbewahrt werden.

4. Die Infusionslösung muss mindestens über die Dauer der empfohlenen Infusionszeit verabreicht werden (siehe Abschnitt 3). Verwenden Sie nur ein Infusionsset mit einem sterilen, pyrogenfreien Inline-Filter mit geringer Proteinbindung (maximale Porengröße 1,2 µm). Da

kein Konservierungsmittel zugesetzt ist, wird empfohlen, mit der Verabreichung der Lösung so bald wie möglich zu beginnen, jedoch innerhalb von 3 Stunden nach Rekonstitution und Verdünnung. Wird die Lösung nicht unverzüglich appliziert, unterliegen Dauer und Bedingungen für die Aufbewahrung der gebrauchsfertigen Lösung der Verantwortung des Anwenders; die Anwendungsdauer sollte im Normalfall 24 Stunden bei 2 °C – 8 °C nicht überschreiten, es sei denn, Rekonstitution und Verdünnung wurden unter kontrollierten und validierten aseptischen Bedingungen durchgeführt. Nicht verbrauchte Anteile der Lösung dürfen nicht für eine Wiederverwendung aufbewahrt werden.

5. Inflectra sollte vor der Verabreichung auf sichtbare Fremdpartikel und Verfärbung überprüft werden. Lassen sich opake Partikel, Verfärbungen oder Fremdpartikel visuell feststellen, darf die Lösung nicht verwendet werden.

6. Nicht verwendetes Arzneimittel oder Abfallmaterial ist entsprechend den nationalen Anforderungen zu beseitigen.