

BIJLAGE I
SAMENVATTING VAN DE PRODUCTKENMERKEN

1. NAAM VAN HET GENEESMIDDEL

Remicade 100 mg poeder voor concentraat voor oplossing voor infusie.

2. KWALITATIEVE EN KWANTITATIEVE SAMENSTELLING

Elke injectieflacon bevat 100 mg infliximab. Infliximab is een chimerische humaan-muriene IgG1 monoklonale antistof die wordt verkregen met behulp van recombinant-DNA-technologie. Na reconstitutie bevat elke ml 10 mg infliximab.

Voor een volledige lijst van hulpstoffen, zie rubriek 6.1.

3. FARMACEUTISCHE VORM

Poeder voor concentraat voor oplossing voor infusie.

Het poeder is een gevriesdroogde, witte pellet.

4. KLINISCHE GEGEVENS

4.1 Therapeutische indicaties

Reumatoïde artritis:

Remicade, in combinatie met methotrexaat, is geïndiceerd voor de vermindering van tekenen en symptomen evenals de verbetering van het fysieke functioneren bij:

- volwassen patiënten met een actieve ziekte wanneer de respons op disease-modifying antirheumatica (DMARDs), inclusief methotrexaat, onvoldoende was.
- volwassen patiënten met een ernstige, actieve en progressieve ziekte die niet eerder behandeld werden met methotrexaat of andere DMARDs.

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

Ziekte van Crohn bij volwassenen:

Remicade is geïndiceerd voor:

- de behandeling van ernstige, actieve ziekte van Crohn bij volwassen patiënten die nog niet reageerden ondanks een volledige en adequate therapiekuur met een corticosteroïd en/of een immunosuppressivum; of bij patiënten die een dergelijke therapie niet verdragen of bij wie een dergelijke therapie gecontraïndiceerd is.
- de behandeling van actieve ziekte van Crohn met fistelvorming bij volwassen patiënten die nog niet reageerden ondanks een volledige en adequate therapiekuur met een conventionele behandeling (zoals antibiotica, drainage en immunosuppressieve therapie).

Ziekte van Crohn bij pediatrie patiënten:

Remicade is geïndiceerd voor de behandeling van ernstige, actieve ziekte van Crohn bij pediatrie patiënten van 6 tot 17 jaar die nog niet reageerden op conventionele therapieën waaronder behandeling met een corticosteroïd, een immunomodulator en primaire voedingstherapie; of bij pediatrie patiënten die een dergelijke therapie niet verdragen of bij wie een dergelijke therapie gecontraïndiceerd is. Remicade is alleen onderzocht in combinatie met conventionele immunosuppressieve therapie.

Colitis ulcerosa (UC):

Remicade is geïndiceerd voor de behandeling van matige tot ernstige actieve colitis ulcerosa bij volwassen patiënten die niet voldoende reageerden op een conventionele therapie met inbegrip van

corticosteroiden en 6-mercaptopurine (6-MP) of azathioprine (AZA), of die dergelijke therapieën niet verdragen of die medische contra-indicaties hebben voor dergelijke therapieën.

Spondylitis Ankylosans:

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

Artritis psoriatica:

Remicade is geïndiceerd voor de behandeling van actieve en progressieve artritis psoriatica bij volwassen patiënten wanneer de respons op voorafgaande therapie met DMARDs onvoldoende was.

Remicade moet worden toegediend

- in combinatie met methotrexaat
- of alleen bij patiënten die intolerantie vertonen voor methotrexaat of bij wie methotrexaat gecontraïndiceerd is

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

Psoriasis:

Remicade is geïndiceerd voor de behandeling van matige tot ernstige plaque psoriasis bij volwassen patiënten die niet reageerden op een andere systemische therapie met inbegrip van cyclosporine, methotrexaat of PUVA (zie rubriek 5.1), of bij wie een dergelijke therapie gecontraïndiceerd is, of die een dergelijke therapie niet verdragen.

4.2 Dosering en wijze van toediening

De behandeling met Remicade dient te worden begonnen en begeleid door bevoegde artsen die ervaring hebben met de diagnose en behandeling van reumatoïde artritis, inflammatoire darmaandoeningen, spondylitis ankylosans, artritis psoriatica of psoriasis. Remicade-infusies moeten worden toegediend door bevoegd medisch personeel, getraind in het herkennen van infusiegerelateerde zaken. Patiënten die met Remicade behandeld worden dienen de bijsluiter en de speciale patiëntenkaart te ontvangen.

Remicade moet intraveneus toegediend worden. De aanbevolen infusieduur voor iedere indicatie wordt verder beschreven onder de respectievelijke indicatie. Alle patiënten die Remicade toegediend krijgen, moeten gedurende minimaal 1 à 2 uur na de infusie onder toezicht blijven met het oog op acute aan infusie-gerelateerde reacties. Noodmedicatie, zoals adrenaline, antihistaminica, corticosteroiden en een beademingscanule, moeten beschikbaar zijn. Patiënten kunnen vooraf behandeld worden met bijvoorbeeld een antihistaminicum, hydrocortison en/of paracetamol en de infusiesnelheid kan worden vertraagd om het risico op aan infusie-gerelateerde reacties te verminderen, vooral wanneer deze reacties al eerder zijn opgetreden (zie rubriek 4.4).

Gedurende de behandeling met Remicade dienen andere aanvullende therapieën zoals corticosteroiden en immunosuppressiva geoptimaliseerd te worden.

Voor bereidings- en toedieningsinstructies, zie rubriek 6.6.

Volwassenen (≥ 18 jaar)

Reumatoïde artritis

Patiënten die niet eerder behandeld werden met Remicade: 3 mg/kg toegediend als een intraveneuze infusie gedurende een periode van 2 uur, gevolgd door extra infusiedoses van 3 mg/kg 2 en 6 weken na de eerste infusie en daarna om de 8 weken.

Bij zorgvuldig geselecteerde patiënten met reumatoïde artritis die 3 aanvangsdoses van een 2 uur durend infuus Remicade verdroegen, kan overwogen worden volgende infusies toe te dienen over een periode van niet minder dan 1 uur. Verkorte infusies met doses > 6 mg/kg zijn niet onderzocht.

Remicade moet worden toegediend in combinatie met methotrexaat.

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

Ernstige, actieve ziekte van Crohn

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

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

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

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

Actieve ziekte van Crohn met fistelvorming

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

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

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

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

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

Colitis ulcerosa

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

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

Spondylitis Ankylosans

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

Artritis psoriatica

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

Psoriasis

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

Herbehandeling voor de ziekte van Crohn en reumatoïde artritis

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

Herbehandeling voor colitis ulcerosa

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

Herbehandeling voor spondylitis ankylosans

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

Herbehandeling voor artritis psoriatica

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

Herbehandeling voor psoriasis

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

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

Herbehandeling voor alle indicaties

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

Oudere patiënten (>65 jaar)

Specifieke studies voor Remicade in oudere patiënten zijn niet gedaan. Geen grote leeftijd-gerelateerde verschillen in klaring of verdelingsvolume werden gezien in klinische onderzoeken. Doseringsaanpassing is niet vereist (zie rubriek 5.2).

Pediatische populatie

Ziekte van Crohn (6 tot 17 jaar)

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

Het is mogelijk dat sommige patiënten een korter dosisinterval nodig hebben om klinisch voordeel te behouden, terwijl voor anderen een langer dosisinterval voldoende is. Beschikbare gegevens ondersteunen geen verdere behandeling met infliximab bij pediatische patiënten die niet reageren binnen de eerste 10 weken van de behandeling (zie rubriek 5.1).

Remicade is niet onderzocht bij patiënten met de ziekte van Crohn jonger dan 6 jaar.

In verband met onvoldoende gegevens betreffende veiligheid en werkzaamheid, is Remicade niet aanbevolen te gebruiken bij pediatische indicatie (zie rubriek 4.8: “juvenile reumatoïde arthritis”).

Verslechterende nier- en/of leverfunctie

Remicade studies zijn niet gedaan in deze patiëntengroepen. Doseringsaanbevelingen kunnen niet gedaan worden (zie rubriek 5.2).

4.3 Contra-indicaties

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

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

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

4.4 Bijzondere waarschuwingen en voorzorgen bij gebruik

Infusiereacties en overgevoeligheid

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

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

Antistoffen tegen infliximab kunnen zich ontwikkelen en zijn geassocieerd met een verhoogde frequentie van infusiereacties. Een klein deel van de infusiereacties waren ernstige allergische reacties. Een verband tussen de ontwikkeling van antistoffen tegen infliximab en een verminderde duur van de respons werd eveneens waargenomen. Gelijktijdige toediening van immunomodulators werd geassocieerd met een lagere incidentie van antistoffen tegen infliximab en een vermindering in de frequentie van infusiereacties. Het effect van gelijktijdige behandeling met immunomodulators was groter bij episodisch behandelde patiënten dan bij patiënten die een onderhoudsbehandeling kregen. Patiënten die geen immunosuppressiva meer toegediend krijgen vóór of tijdens de behandeling met Remicade lopen een groter risico om die antistoffen te ontwikkelen. Antistoffen tegen infliximab kunnen niet altijd opgespoord worden in serummonsters. Indien ernstige reacties optreden, moet een

symptomatische behandeling worden toegediend en mogen er geen infusies met Remicade meer worden toegediend (zie rubriek 4.8).

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

Infecties

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

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

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

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

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

Tuberculose, bacteriële infecties, zoals sepsis en pneumonie, invasieve schimmelinfecties en andere opportunistische infecties werden waargenomen bij patiënten die met infliximab behandeld werden. Sommige van deze infecties waren fataal.

Patiënten die een nieuwe infectie ontwikkelen terwijl ze een behandeling met Remicade ondergaan, dienen nauwgezet te worden gevolgd en een volledige diagnostische evaluatie te ondergaan.

Toediening van Remicade dient gestopt te worden als een patiënt een nieuwe ernstige infectie of sepsis ontwikkelt en geschikte antimicrobiële of antischimmelbehandeling moet gestart worden tot de infectie onder controle is.

Voor patiënten die gewoond of gereisd hebben in gebieden waar invasieve schimmelinfecties, zoals histoplasmose, coccidioidomycose of blastomycose endemisch zijn, moeten de voordelen en risico's van een behandeling met Remicade zorgvuldig worden afgewogen voorafgaand aan het starten van de Remicade behandeling.

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

Opportunistische infecties gemeld bij patiënten die met Remicade behandeld werden omvatten, maar zijn niet beperkt tot pneumocystose, histoplasmose, cytomegalovirusinfectie, atypische mycobacteriële infecties, listeriosis en aspergillose.

Tijdens klinisch onderzoek werden vaker infecties gemeld bij pediatrische patiëntenpopulaties dan bij volwassen patiëntenpopulaties (zie rubriek 4.8).

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

Als actieve tuberculose wordt vastgesteld, mag de therapie met Remicade niet worden ingesteld (zie rubriek 4.3).

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

Als inactieve ("latente") tuberculose wordt vastgesteld, moet een behandeling voor latente tuberculose worden ingesteld samen met een behandeling tegen tuberculose voordat met Remicade begonnen wordt en in overeenstemming met de lokale aanbevelingen.

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

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

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

Bij patiënten met de ziekte van Crohn met fistelvorming met acute, suppuratieve fistels mag de therapie met Remicade niet ingesteld worden vooraleer een bron van mogelijke infectie, voornamelijk abscessen, is uitgesloten (zie rubriek 4.3).

Hepatitis B (HBV) reactivering

Reactivering van hepatitis B kwam voor bij patiënten die een TNF-antagonist, inclusief infliximab, kregen en chronische dragers zijn van dit virus. Sommige gevallen hadden een fatale afloop. Patiënten met een risico op HBV-infectie moeten worden geëvalueerd op voorafgaande tekenen van HBV-infectie vóór het starten van de behandeling met Remicade. HBV-dragers voor wie behandeling met Remicade vereist is, moeten nauwgezet worden gevolgd op tekenen en symptomen van actieve HBV-infectie tijdens de behandeling en gedurende enkele maanden naar het stopzetten van de behandeling. Geschikte gegevens om patiënten die HBV-dragers zijn te behandelen met antivirale therapie in combinatie met behandeling met een TNF-antagonist om HBV-reactivering te voorkomen, zijn niet beschikbaar. Bij patiënten die HBV-activering ontwikkelen, moet Remicade worden stopgezet en moet een effectieve antivirale behandeling met geschikte ondersteunende behandeling worden gestart.

Lever- en galaandoeningen

Zeer zeldzame gevallen van geelzucht en niet-infectieuze hepatitis, sommige met tekenen van auto-immune hepatitis, werden waargenomen tijdens post-marketing ervaring met Remicade. Geïsoleerde gevallen van leverfalen met levertransplantatie of dood tot gevolg kwamen voor. Patiënten met symptomen of tekenen van leverdisfunctie moeten geëvalueerd worden op tekenen van leverschade. Als geelzucht en/of ALT-verhogingen ≥ 5 maal de bovenste limiet van de normale waarde zich ontwikkelt (ontwikkelen), moet Remicade worden stopgezet, en een uitgebreid onderzoek naar de afwijking dient te worden ingesteld.

Gelijktijdige toediening van een TNF α -remmer en anakinra

Ernstige infecties werden waargenomen tijdens klinische onderzoeken met gelijktijdig gebruik van anakinra en een andere TNF α -remmer, etanercept, dat geen bijkomend klinisch voordeel biedt dan wanneer etanercept alleen gebruikt wordt. Omwille van de aard van de bijwerkingen die gezien werden tijdens een behandeling van etanercept in combinatie met anakinra, kunnen gelijkaardige toxiciteiten eveneens resulteren uit de combinatie van anakinra en andere TNF α -remmers. Daarom wordt Remicade in combinatie met anakinra niet aanbevolen.

Gelijktijdige toediening van een TNF α -remmer en abatacept

In klinische studies wordt gelijktijdige toediening van een TNF α -remmer en abatacept geassocieerd met verhoogd risico op infecties inclusief ernstige infecties vergeleken met TNF antagonist alleen, zonder verhoogd klinisch voordeel. De combinatie van Remicade met abatacept wordt niet aanbevolen.

Vaccinaties

Er zijn geen gegevens beschikbaar over de respons op een vaccinatie met levende vaccins noch over de secundaire transmissie van infecties door levende vaccins bij patiënten die anti-TNF-therapie krijgen. Het is aangeraden levende vaccins niet gelijktijdig toe te dienen.

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

Auto-immuunprocessen

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

Neurologische effecten

Infliximab en andere TNF α -remmers werden in zeldzame gevallen geassocieerd met neuritis optica, convulsies en het nieuw optreden of verergeren van klinische symptomen en/of radiografisch aangetoonde demyeliniserende aandoeningen van het centrale zenuwstelsel, met inbegrip van multiple sclerose, en demyeliniserende aandoeningen van het perifere zenuwstelsel, met inbegrip van het syndroom van Guillain-Barré. Het wordt aangeraden de voordelen en risico's van de behandeling met Remicade zorgvuldig tegen elkaar af te wegen vooraleer de therapie te starten bij patiënten met voorafbestaande of recente demyeliniserende aandoeningen.

Maligniteiten en lymfoproliferatieve aandoeningen

In de gecontroleerde delen van klinische onderzoeken met TNF-remmers, werden meer gevallen van maligniteiten waaronder lymfoom waargenomen bij patiënten die een TNF-remmer kregen in vergelijking met controlepatiënten. Tijdens klinische onderzoeken met Remicade voor alle goedgekeurde indicaties was de incidentie van lymfoom bij met Remicade behandelde patiënten groter dan verwacht bij de algemene populatie, maar lymfoom kwam zelden voor. Bovendien is er een verhoogd achtergrondrisico op lymfoom bij patiënten met reumatoïde artritis met een reeds lang bestaande, uiterst actieve, inflammatoire aandoening, wat de risicoberekening gecompliceerder maakt.

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

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

een voorgeschiedenis van maligniteit of wanneer overwogen wordt de behandeling voort te zetten bij patiënten die een maligniteit ontwikkelen.

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

Na het in de handel brengen zijn zelden gevallen van hepatosplenisch T-cellymfoom gemeld bij patiënten die behandeld werden met TNF-remmers, inclusief infliximab. Dit zeldzame type T-cellymfoom heeft een zeer agressief ziekteverloop en is meestal fataal. Alle Remicade gevallen kwamen voor bij patiënten met de ziekte van Crohn of colitis ulcerosa en het merendeel werd gemeld bij adolescenten en jong volwassen mannen. Al deze patiënten werden gelijktijdig of vlak voor Remicade behandeld met AZA of 6-MP. Het potentiële risico van de combinatie van AZA of 6-MP met Remicade dient zorgvuldig te worden afgewogen. Een risico op het ontwikkelen van hepatosplenisch T-cellymfoom bij patiënten die behandeld worden met Remicade kan niet worden uitgesloten (zie rubrieken 4.2 en 4.8).

Alle patiënten met colitis ulcerosa die een verhoogd risico op dysplasie of coloncarcinoom ontwikkelen (bijvoorbeeld patiënten met een reeds lang bestaande colitis ulcerosa of primaire scleroserende cholangitis), of die een voorgeschiedenis van dysplasie of coloncarcinoom hadden, moeten met regelmatige intervallen vóór de behandeling en tijdens hun ziekteverloop gescreend worden op dysplasie. Deze evaluatie moet colonoscopie en biopsieën in overeenstemming met de lokale aanbevelingen omvatten. Met de huidige gegevens is het niet bekend of de behandeling met infliximab het risico op het ontwikkelen van dysplasie of colonkanker beïnvloedt (zie rubriek 4.8).

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

Hartfalen

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

Andere

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

Gebrek aan respons op de behandeling voor de ziekte van Crohn kan wijzen op de aanwezigheid van een vaste fibrotische strictuur die een chirurgische behandeling kan vereisen. Beschikbare data wijzen erop dat infliximab stricturen niet verergert of veroorzaakt.

4.5 Interacties met andere geneesmiddelen en andere vormen van interactie

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

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

Remicade in combinatie met anakinra of abatacept wordt niet aanbevolen (zie rubriek 4.4).

Aangeraden wordt levende vaccins niet gelijktijdig met Remicade toe te dienen (zie rubriek 4.4).

4.6 Zwangerschap en borstvoeding

Zwangerschap

Post-marketing meldingen van ongeveer 300 zwangerschappen die blootgesteld werden aan infliximab, wijzen niet op onverwachte effecten op het resultaat van de zwangerschap. Aangezien infliximab TNF_{α} remt, kan de toediening van infliximab gedurende de zwangerschap de normale immuunreacties van de pasgeborene aantasten. In een toxiciteitsonderzoek naar de ontwikkeling dat uitgevoerd werd op muizen, waarbij een analoge antistof werd gebruikt die de functionele activiteit van muis- TNF_{α} selectief remt, was er geen aanwijzing van zwangerschapstoxiciteit, embryotoxiciteit of teratogeniteit (zie rubriek 5.3).

De beschikbare klinische ervaring is te beperkt om een risico uit te sluiten; de toediening van infliximab wordt bijgevolg niet aanbevolen gedurende de zwangerschap.

Vrouwen op vruchtbare leeftijd

Vrouwen op vruchtbare leeftijd moeten een adequate contraceptie gebruiken om zwangerschap te voorkomen en moeten dit voortzetten tot ten minste 6 maanden na de laatste behandeling met Remicade.

Borstvoeding

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

Vruchtbaarheid

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

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

Er is geen onderzoek verricht met betrekking tot de effecten op de rijvaardigheid en op het vermogen om machines te bedienen. Remicade kan een kleine invloed op de rijvaardigheid en op het vermogen om machines te bedienen hebben. Duizeligheid kan optreden na inname van Remicade (zie rubriek 4.8).

4.8 Bijwerkingen

Tijdens klinisch onderzoek met infliximab werden bijwerkingen waargenomen bij ongeveer 60% van de patiënten behandeld met infliximab en bij 40% van de patiënten behandeld met placebo. De meest gemelde bijwerkingen waren aan infusie gerelateerde reacties. Aan infusie gerelateerde reacties (dyspneu, urticaria en hoofdpijn) vormden de belangrijkste oorzaak voor het stopzetten van de behandeling.

Tabel 1 geeft zowel de bijwerkingen weer die gebaseerd zijn op de ervaring die werd opgedaan tijdens klinische onderzoeken als bijwerkingen, sommige met een fatale afloop, die gemeld zijn na het in de handel brengen van Remicade. Binnen de systeem/orgaanklassen zijn de bijwerkingen ondergebracht per frequentie, waarbij de volgende categorieën worden gebruikt: zeer vaak ($\geq 1/10$); vaak ($\geq 1/100$ tot $< 1/10$); soms ($\geq 1/1.000$ tot $< 1/100$); zelden ($\geq 1/10.000$ tot $< 1/1.000$); zeer zelden ($< 1/10.000$). niet bekend (kan niet vastgesteld worden met de beschikbare data). Aangezien postmarketinggevallen spontaan worden gemeld binnen een populatie van onbepaalde omvang, is het niet mogelijk de frequentie van voorkomen in te schatten. Daarom wordt de frequentie van deze bijwerkingen in de

categorie 'niet bekend' ondergebracht. Binnen iedere frequentiegroep worden bijwerkingen gerangschikt naar afnemende ernst.

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

| |
|--|
| <p>Infecties en parasitaire aandoeningen</p> <p>Vaak: Virale infecties (bv. griep, virale herpesinfectie). Soms: Sepsis, tuberculose, abscessen, bacteriële infectie, schimmelinfectie, cellulitis, candidiasis. Niet bekend: Opportunistische infecties (zoals atypische mycobacteriële infectie, pneumocystose, histoplasmose, coccidioïdomycose, cryptococcose, aspergillose en listeriose), reactivering van hepatitis B, salmonellose.</p> |
| <p>Neoplasmata, benigne, maligne en niet-gespecificeerd (inclusief cysten en poliepen)</p> <p>Niet bekend: Hepatosplenisch T-cellymfoom (vooral bij adolescenten en jonge volwassenen met de ziekte van Crohn en colitis ulcerosa), lymfoom (waaronder non-hodgkin lymfoom en de ziekte van Hodgkin).</p> |
| <p>Bloed- en lymfestelselaandoeningen</p> <p>Soms: Neutropenie, leukopenie, trombocytopenie, anemie, lymfopenie, lymfadenopathie, lymfocytose. Niet bekend: Agranulocytose, trombotische trombocytopenische purpura, pancytopenie, hemolytische anemie, idiopathische trombocytopenische purpura.</p> |
| <p>Immuunsysteemaandoeningen</p> <p>Vaak: Op serumziekte lijkende reactie. Soms: Anafylactische reactie, lupusachtig syndroom, symptoom bij respiratoire allergie. Niet bekend: Anafylactische shock, serumziekte, vasculitis.</p> |
| <p>Psychische aandoeningen</p> <p>Soms: Depressie, amnesie, agitatie, verwardheid, slapeloosheid, slaperigheid, nervositeit, apathie.</p> |
| <p>Zenuwstelselaandoeningen</p> <p>Vaak: Hoofdpijn, vertigo, duizeligheid. Soms: Demyeliniserende aandoeningen van het centrale zenuwstelsel (multiple sclerose-achtige ziekte). Zelden: Meningitis. Niet bekend: Demyeliniserende aandoeningen van het perifere zenuwstelsel (zoals het syndroom van Guillain-Barré, chronische inflammatoire demyeliniserende polyneuropathie en multifocale motorische neuropathie), demyeliniserende aandoeningen van het centrale zenuwstelsel (zoals neuritis optica), myelitis transversa, convulsies, neuropathie, hypo-esthesie, paresthesie.</p> |
| <p>Oogaandoeningen</p> <p>Soms: Endoftalmitis, keratitis, conjunctivitis, periorbitaal oedeem, hordeolum.</p> |
| <p>Hartaandoeningen</p> <p>Soms: Verergerd hartfalen, aritmie, syncope, bradycardie, cyanose, palpitatie. Zelden: Tachycardie. Niet bekend: Hartfalen, pericardeffusie.</p> |

| | |
|---|--|
| Bloedvataandoeningen | <p>Vaak: Flush.</p> <p>Soms: Hypotensie, perifere ischemie, hypertensie, tromboflebitis, hematoom, ecchymose, petechie, vasospasme, opvliegers.</p> <p>Zelden: Verstoorde bloedsomloop.</p> |
| Ademhalingsstelsel-, borstkas- en mediastinumaandoeningen | <p>Vaak: Lagere luchtweginfectie (bv. bronchitis, pneumonie), hogere luchtweginfectie, sinusitis, dyspneu.</p> <p>Soms: Pulmonaal oedeem, bronchospasme, pleuresie, epistaxis.</p> <p>Zelden: Pleurale effusie.</p> <p>Niet bekend: Interstitiële longziekte (inclusief snel progressieve ziekte, longfibrose en pneumonitis).</p> |
| Maagdarmstelselaandoeningen | <p>Vaak: Abdominale pijn, diarree, misselijkheid, dyspepsie.</p> <p>Soms: Diverticulitis, gastro-esofageale reflux, obstipatie, cheilitis.</p> <p>Zelden: Intestinale perforatie, gastro-intestinale hemorrhagie, intestinale stenose.</p> <p>Niet bekend: Pancreatitis.</p> |
| Lever- en galaandoeningen | <p>Vaak: Verhoogde transaminasen.</p> <p>Soms: Cholecystitis, abnormale hepatische functie.</p> <p>Zelden: Hepatitis.</p> <p>Niet bekend: Leverfalen, auto-immune hepatitis, hepatocellulaire beschadiging, geelzucht.</p> |
| Huid- en onderhuidaandoeningen | <p>Vaak: Urticaria, uitslag, pruritus, hyperhidrose, droge huid.</p> <p>Soms: Bulleuze eruptie, furunculosis, schimmelachtige dermatitis, onychomycose, eczema, seborroe, rosacea, huidpapilloma, hyperkeratose, alopecia, abnormale huidpigmentatie.</p> <p>Niet bekend: Toxische epidermale necrolyse, syndroom van Stevens-Johnson, psoriasis, inclusief de eerste symptomen van psoriasis en psoriasis pustulosa (hoofdzakelijk handpalm en voetzolen), erythema multiforme.</p> |
| Skeletspierstelsel- en bindweefsel-aandoeningen | <p>Soms: Artralgie, myalgie, rugpijn.</p> |
| Nier- en urinewegaandoeningen | <p>Soms: Pyelonefritis, urineweginfectie.</p> |
| Voortplantingsstelsel- en borstaandoeningen | <p>Soms: Vaginitis.</p> |
| Algemene aandoeningen en toedieningsplaatsstoornissen | <p>Vaak: Aan infusie gerelateerde reactie, pijn op de borst, vermoeidheid, koorts.</p> <p>Soms: Verstoord genezingsproces, reactie op de injectieplaats, koude rillingen, oedeem, pijn.</p> <p>Zelden: Granulomateuze lesie.</p> |
| Onderzoeken | <p>Soms: Positieve auto-antistof, abnormale complementfactor.</p> |

Aan infusie gerelateerde reacties: Tijdens klinische onderzoeken werd een aan infusie gerelateerde reactie gedefinieerd als een bijwerking die optreedt tijdens een infusie of binnen 1 tot 2 uur na een infusie. Tijdens klinische onderzoeken ervoer ongeveer 20% van de met infliximab behandelde patiënten tegenover ongeveer 10% van de met placebo behandelde patiënten, een aan infusie gerelateerd effect. Bij ongeveer 3% van de patiënten werd de behandeling omwille van infusiereacties stopgezet en alle patiënten herstelden met of zonder medische behandeling. In een klinisch onderzoek bij patiënten met reumatoïde artritis (ASPIRE) kreeg zesenzestig procent van de patiënten (686/1.040) ten minste één verkorte infusie van 90 minuten of minder en 44% van de patiënten (454/1.040) ten minste één verkorte infusie van 60 minuten of minder. Van de met infliximab behandelde patiënten die ten minste één verkorte infusie kregen, kwamen aan infusie gerelateerde reacties voor bij 15% van de patiënten en ernstige infusiereacties bij 0,4% van de patiënten.

Bij ervaring sinds het product in de handel is gebracht, werden gevallen van anafylactisch-achtige reacties, waaronder larynx-/farynxoedeem en ernstige bronchospasme, en convulsies geassocieerd met de toediening van Remicade.

Infusiereacties na herbehandeling met Remicade: Een klinische studie bij patiënten met milde tot ernstige psoriasis werd ontworpen om de effectiviteit en veiligheid te beoordelen van lange termijn onderhoudsbehandeling vergeleken met herbehandeling met een inductiebehandeling van Remicade (maximaal vier infusies na 0, 2, 6 en 14 weken) bij opvlamming van de ziekte. Patiënten kregen tegelijkertijd geen andere immunosuppressieve behandeling. In de herbehandelingsgroep ondervonden 4% (8/219) van de patiënten een ernstige infusiereactie vergeleken met <1% (1/122) bij onderhoudsbehandeling. De meerderheid van de ernstige infusiereacties trad op tijdens de tweede infusie in week 2. Het interval tussen de laatste onderhoudsdosering en de eerste herinductie-dosering varieerde van 35-231 dagen. Symptomen omvatten, maar waren niet beperkt tot, dyspnoe, urticaria, gezichtsoedeem en hypotensie. In alle gevallen werd behandeling met Remicade gestopt en/of andere behandeling ingesteld waardoor de tekenen en symptomen volledig verdwenen.

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

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

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

Immunogeniteit: Patiënten die antistoffen ontwikkelden tegen infliximab waren vatbaarder voor het ontwikkelen van aan infusie gerelateerde reacties (ongeveer 2-3 voudig). Gelijktijdig gebruik van immunosuppressieve agentia bleek de frequentie van aan infusie gerelateerde reacties te verminderen. Tijdens klinische onderzoeken met eenmalige en meervoudige doseringen infliximab van 1 tot 20 mg/kg werden antistoffen tegen infliximab waargenomen bij 14% van de patiënten die een immunosuppressieve therapie kregen en bij 24% van de patiënten die geen immunosuppressieve therapie kregen. Bij patiënten met reumatoïde artritis die de aanbevolen dosering voor de herbehandeling met methotrexaat toegediend kregen, ontwikkelde 8% van de patiënten antistoffen tegen infliximab. Bij patiënten met artritis psoriatica die 5 mg/kg met of zonder methotrexaat kregen, werden antistoffen aangetroffen in totaal bij 15% van de patiënten (antistoffen kwamen voor bij 4% van de patiënten die methotrexaat kregen en bij 26% van de patiënten die geen methotrexaat kregen bij de uitgangssituatie). Van de patiënten met de ziekte van Crohn die een onderhoudsbehandeling kregen, ontwikkelde ongeveer 6-13% antistoffen tegen infliximab. De incidentie van antistoffen lag 2-3 maal hoger voor patiënten die episodisch behandeld werden. Vanwege methodologische beperkingen sloot

een negatieve test de aanwezigheid van antistoffen tegen infliximab niet uit. Bij sommige patiënten die hoge antistoftiters tegen infliximab ontwikkelden, bleek een verminderde werkzaamheid. Bij patiënten met psoriasis die een onderhoudsbehandeling met infliximab kregen in afwezigheid van gelijktijdige immunomodulatoren, ontwikkelde ongeveer 28% antistoffen tegen infliximab (zie rubriek 4.4: “Infusiëreacties en overgevoeligheid”).

Infecties: Tuberculose, bacteriële infecties, zoals sepsis en pneumonie, invasieve schimmelinfecties en andere opportunistische infecties werden waargenomen bij patiënten die Remicade kregen. Sommige van deze infecties hadden een fatale afloop. Opportunistische infecties gemeld bij patiënten die met Remicade behandeld werden omvatten, maar zijn niet beperkt tot pneumocystose, histoplasmose, cytomegalovirusinfectie, atypische mycobacteriële infecties, listeriosis en aspergillose (zie rubriek 4.4).

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

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

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

Maligniteiten en lymfoproliferatieve aandoeningen: Tijdens klinische onderzoeken met infliximab, waarbij 57.80 patiënten werden behandeld, wat overeenkomt met 5.494 patiëntjaren, werden 5 gevallen van lymfoom en 26 non-lymfoom maligniteiten vastgesteld in vergelijking met geen lymfomen en 1 non-lymfoom maligniteit bij 1.600 met placebo behandelde patiënten, wat overeenkomt met 941 patiëntjaren.

Tijdens langetermijn-follow-up van klinische onderzoeken met infliximab tot 5 jaar, wat overeenkomt met 6.234 patiëntjaren (3.210 patiënten), werden 5 gevallen van lymfoom en 38 gevallen van non-lymfoom maligniteiten gemeld.

Van augustus 1998 tot augustus 2005 werden er 1.909 gevallen van vermoedelijke maligniteiten gerapporteerd tijdens post-marketing ervaring, klinische onderzoeken en registraties (321 bij patiënten met de ziekte van Crohn, 1.302 bij patiënten met reumatoïde artritis en 286 bij patiënten met andere of onbekende indicaties). Onder hen waren er 347 gevallen van lymfoom. De blootstelling tijdens deze periode wordt geschat op 1.909.941 patiëntjaren sinds de eerste blootstelling (zie rubriek 4.4).

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

Zeldzame post-marketing gevallen van hepatosplenisch T-cellymfoom zijn gemeld bij patiënten met de ziekte van Crohn en colitis ulcerosa die behandeld werden met Remicade, waarvan de meerderheid adolescente of jong volwassen man was (zie rubriek 4.4).

Hartfalen: In een fase-II-onderzoek om Remicade te evalueren met betrekking tot congestief hartfalen (CHF) werd een hogere incidentie van overlijden ten gevolge van hartfalen vastgesteld bij patiënten die met Remicade behandeld werden, in het bijzonder bij degenen die behandeld werden met de hoge

dosis van 10 mg/kg (d.w.z. twee keer de maximale toegestane dosis). In dit onderzoek kregen 150 patiënten met CHF van NYHA-klasse III-IV (linkerventriculaire ejectiefractie $\leq 35\%$) 3 infusies met 5 mg/kg of 10 mg/kg Remicade of placebo gedurende 6 weken. In week 38 waren 9 van 101 patiënten die met Remicade behandeld werden, overleden (2 die 5 mg/kg toegediend kregen en 7 die 10 mg/kg toegediend kregen) tegenover één overlijdensgeval onder de 49 patiënten die placebo toegediend kregen.

Tijdens post-marketing ervaring zijn er gevallen gerapporteerd van verergerend hartfalen, met of zonder identificeerbare precipiterende factoren bij patiënten die Remicade toegediend kregen. In zeldzame gevallen zijn er eveneens post-marketing gevallen gerapporteerd van beginnend hartfalen, waaronder hartfalen bij patiënten zonder gekende voorafbestaande hartaandoeningen. Sommigen van deze patiënten waren jonger dan 50.

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

Tabel 2: Verhouding patiënten met verhoogde ALT-activiteit tijdens klinische onderzoeken

| Indicatie | Aantal patiënten ³ | | Mediane follow-up(wkn) ⁴ | | ≥ 3 x ULN | | ≥ 5 x ULN | |
|---|-------------------------------|-----------|-------------------------------------|-----------|----------------|-----------|----------------|-----------|
| | placebo | infiximab | placebo | infiximab | placebo | infiximab | placebo | infiximab |
| Reumatoïde artritis ¹ | 375 | 1.087 | 58,1 | 58,3 | 3,2% | 3,9% | 0,8% | 0,9% |
| Ziekte van Crohn ² | 173 | 703 | 54,1 | 54,1 | 3,5% | 5,1% | 0,0% | 1,7% |
| Ziekte van Crohn bij pediatrische patiënten | N/A | 139 | N/A | 53,0 | N/A | 4,4% | N/A | 1,5% |
| Colitis ulcerosa | 242 | 482 | 30,1 | 30,8 | 1,2% | 2,5% | 0,4% | 0,6% |
| Spondylitis ankylosans | 76 | 275 | 24,1 | 101,9 | 0,0% | 9,5% | 0,0% | 3,6% |
| Artritis psoriatica | 98 | 191 | 18,1 | 39,1 | 0,0% | 6,8% | 0,0% | 2,1% |
| Plaque psoriasis | 281 | 1.175 | 16,1 | 50,1 | 0,4% | 7,7% | 0,0% | 3,4% |

¹ Placebopatiënten kregen methotrexaat terwijl infiximabpatiënten zowel infiximab als methotrexaat kregen.

² Placebopatiënten in de 2 Fase III-onderzoeken naar de ziekte van Crohn, ACCENT I en ACCENT II, kregen een startdosis van 5 mg/kg infiximab bij aanvang van het onderzoek en werden op placebo gezet in de onderhoudsfase. Patiënten die gerandomiseerd werden aan de placebo-onderhoudsgroep en daarna overschakelden op infiximab zijn geïnccludeerd in de infiximabgroep tijdens de ALT-analyse.

³ Aantal patiënten geëvalueerd voor ALT.

⁴ Mediane follow-up is gebaseerd op de behandelde patiënten.

Anti-nucleaire antistoffen (ANA)/anti-dubbelstrengig DNA (dsDNA) antistoffen: Tijdens klinische onderzoeken heeft ongeveer de helft van de met infiximab behandelde patiënten die bij de

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

Bijkomende informatie over speciale populaties

Pediatrische populatie

Patiënten met juveniele reumatoïde artritis:

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

Infusiereacties

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

Immunogeniciteit

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

Infecties

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

Pediatrische patiënten met de ziekte van Crohn:

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

Infusiegerelateerde reacties

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

Immunogeniciteit

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

Infecties

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

abces. Drie gevallen van pneumonie (1 ernstig) en 2 gevallen van herpes zoster (beide niet-ernstig) werden gemeld.

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

4.9 Overdosering

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

5. FARMACOLOGISCHE EIGENSCHAPPEN

5.1 Farmacodynamische eigenschappen

Farmacotherapeutische categorie: tumor necrose factor alfa (TNF_α) remmers, ATC-code: L04AB02.

Farmacodynamische eigenschappen

Infliximab is een chimerische humaan-muriene monoklonale antistof die zich met hoge affiniteit bindt aan zowel oplosbare als transmembrane vormen van TNF_α maar niet aan lymfotaxine α (TNF_β). Infliximab remt de functionele activiteit van TNF_α in een grote verscheidenheid van biologische *in vitro* testen. Infliximab voorkwam ziekten bij transgenische muizen die polyarthritis ontwikkelen als gevolg van de constitutieve uiting van humaan TNF_α en zorgde ervoor dat versleten gewrichten gezamenlijk indien toegediend na het begin van de ziekte. *In vivo* vormt infliximab snel stabiele complexen met humaan TNF_α, een proces dat parallel met het verlies van TNF_α-bioactiviteit verloopt.

Verhoogde concentraties van TNF_α werden gevonden in de gewrichten van patiënten met reumatoïde artritis en gaan samen met een verhoogde ziekteactiviteit. Bij reumatoïde artritis verminderde de behandeling met infliximab de infiltratie van ontstekingscellen in ontstoken delen van het gewricht evenals de aanwezigheid van moleculen die tussenbeide komen voor cellulaire adhesie, chemoattractie en weefseldegradatie. Na een behandeling met infliximab vertoonden de patiënten een verminderd gehalte van serum interleukine 6 (IL-6) en C-reactive protein (CRP), en vertoonden patiënten met reumatoïde artritis met een verlaagd hemoglobinegehalte een toegenomen hemoglobinegehalte, in vergelijking met de uitgangssituatie. Perifere bloedlymfocyten hebben bovendien geen significante vermindering in aantal of in proliferatieve reacties aan *in vitro* mitogenische stimulatie aangetoond in vergelijking met cellen van niet-behandelde patiënten. Bij patiënten met psoriasis gaf de behandeling met infliximab aanleiding tot vermindering van epidermale inflammatie en normalisatie van de differentiatie van keratinocyten in psoriatische plaques. Bij artritis psoriatica verminderde kortetermijnbehandeling met Remicade het aantal T-cellen en bloedvaten in het synovium en de psoriatische huid.

Histologische evaluatie van biopsies van de dikke darm, verkregen vóór en 4 weken na toediening van infliximab, toonden een aanzienlijke vermindering van aantoonbaar TNF_α aan. Behandeling met infliximab van patiënten met de ziekte van Crohn is tevens gerelateerd aan een aanzienlijke vermindering van de vaak verhoogde serumontstekingsmarker, CRP. De totale perifere witte-bloedcelconcentratie onderging minimale wijziging bij patiënten die met infliximab werden behandeld, hoewel wijzigingen in lymfocyten, monocyt en neutrofielen verschuivingen lieten zien naar de normale grenzen. Perifere bloedmononucleaire cellen (PBMC) van met infliximab behandelde patiënten tonen onverminderde proliferatieve reacties op stimuli, in vergelijking met niet-behandelde patiënten, en er zijn geen substantiële wijzigingen waargenomen in cytokineproductie door gestimuleerde PBMC na behandeling met infliximab. Analyse van mononucleaire cellen in de lamina propria, verkregen uit biopsie van darmslijmvlies, toonde aan dat behandeling met infliximab een vermindering veroorzaakte van het aantal cellen dat TNF_α en interferon_γ kan produceren. Aanvullend

histologisch onderzoek heeft het bewijs geleverd dat behandeling met infliximab de infiltratie van ontstekingscellen naar aangetaste delen van de darm en de aanwezigheid van ontstekingsmarkers op deze plaatsen vermindert. Endoscopisch onderzoek van darmslijmvlies hebben mucosale genezing aangetoond bij patiënten die met infliximab worden behandeld.

Klinische werkzaamheid

Reumatoïde artritis

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

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

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

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

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

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

Tabel 3

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

| | infliximab ^b | | | | |
|-----------------------|-------------------------|---------|-----------------------|-----------------------|--------------------|
| Controle ^a | 3 mg/kg | 3 mg/kg | 10 mg/kg q 8 weken | 10 mg/kg q 4 weken | Alle doseringen |

| | | q 8 weken | | | | q 4 weken | infiximab ^b |
|---|------------------|-------------------|-------------------|-------------------|--------------------|-------------------|------------------------|
| Patiënten met ACR20-respons/ geëvalueerde patiënten (%) ^c | 15/88 (17%) | 36/86 (42%) | 41/86 (48%) | 51/87 (59%) | 48/81 (59%) | 176/340 (52%) | |
| Totale score ^d (door van der Heijde gewijzigde Sharp-score) | | | | | | | |
| Verandering t.o.v. de uitgangssituatie (Gemiddelde ± Standaarddeviatie ^c) | 7,0 ± 10,3 | 1,3 ± 6,0 | 1,6 ± 8,5 | 0,2 ± 3,6 | -0,7 ± 3,8 | 0,6 ± 5,9 | |
| Mediaan ^c (Interkwartiel bereik) | 4,0 (0,5;9,7) | 0,5 (-1,5;3,0) | 0,1 (-2,5;3,0) | 0,5 (-1,5;2,0) | -0,5 (-3,0;1,5) | 0,0 (-1,8;2,0) | |
| Patiënten zonder verslechtering/ geëvalueerde patiënten (%) ^c | 13/64 (20%) | 34/71 (48%) | 35/71 (49%) | 37/77 (48%) | 44/66 (67%) | 150/285 (53%) | |
| HAQ-verandering t.o.v. de uitgangssituatie in de tijd ^e (geëvalueerde patiënten) | | | | | | | |
| Gemiddelde ± Standaarddeviatie ^c | 0,2 ± 0,3 | 0,4 ± 0,3 | 0,5 ± 0,4 | 0,5 ± 0,5 | 0,4 ± 0,4 | 0,4 ± 0,4 | |

a: controle = Alle patiënten hadden actieve RA ondanks behandeling met stabiele doses methotrexaat gedurende 6 maanden vóór het begin van het onderzoek en bleven stabiele doses krijgen gedurende het onderzoek. Gelijktijdig gebruik van stabiele doses orale corticosteroiden (≤ 10 mg/dag) en/of NSAIDs werd toegestaan en folaatsupplementen werden toegediend.

b: alle doses infiximab die gegeven werden in combinatie met methotrexaat en folaat; sommige patiënten kregen eveneens corticosteroiden en/of NSAIDs.

c: $p < 0,001$, voor elke groep die behandeld werd met infiximab versus controle

d: hogere waarden duiden op meer gewrichtsbeschadiging.

e: HAQ = Health Assessment Questionnaire; hogere waarden duiden op lagere invaliditeit.

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

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

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

Tabel 4

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

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

Verbetering t.o.v. de uitgangssituatie in
HAQ gemiddeld genomen in de tijd van
week 30 tot week 54^c

Gemiddelde \pm Standaarddeviatie^d 0,68 \pm 0,63 0,80 \pm 0,65 0,88 \pm 0,65 0,84 \pm 0,65

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

b: hogere waarden duiden op meer gewrichtsbeschadiging.

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

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

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

De ziekte van Crohn bij volwassenen

Inductietherapie bij patiënten met ernstige, actieve ziekte van Crohn

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

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

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

Onderhoudstherapie bij patiënten met ernstige, actieve ziekte van Crohn

De werkzaamheid van herhaalde toedieningen met infliximab werden ook bestudeerd in een 1-jarig klinisch onderzoek (ACCENT I). In totaal kregen 573 patiënten met matige tot ernstige, actieve ziekte van Crohn (CDAI $\geq 220 \leq 400$) een eenmalige dosering van 5 mg/kg toegediend in week 0. 178 van de 580 geïncludeerde patiënten (30,7%) werden gedefinieerd als patiënten met ernstige ziekte (CDAI-score > 300 en gelijktijdige toediening van corticosteroiden en/of immunosuppressiva), wat in overeenstemming was met de populatie zoals gedefinieerd in de indicatie (zie rubriek 4.1). In week 2 werden alle patiënten beoordeeld op klinische respons en gerandomiseerd aan één van de 3 behandelingsgroepen; een onderhoudsgroep met placebo, een onderhoudsgroep met een dosering van 5 mg/kg en een onderhoudsgroep met een dosering van 10 mg/kg. Alle 3 groepen kregen herhaalde infusies in week 2, 6, en daarna om de 8 weken.

Van de 573 gerandomiseerde patiënten, vertoonden 335 (58%) een klinische respons in week 2. Deze patiënten werden geclassificeerd als week 2-responders en werden meegenomen in de primaire analyse (zie Tabel 5). Onder de patiënten die als niet-responders in week 2 werden geclassificeerd, vertoonden

32% (26/81) uit de groep met de onderhoudsbehandeling met placebo en 42% (68/163) uit de groep met de onderhoudsbehandeling met infliximab, een klinische respons in week 6. Daarna was er geen verschil tussen de groepen wat het aantal late responders betreft.

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

Tabel 5: Effecten op incidentie van respons en remissie, gegevens uit ACCENT I (Week 2-responders)

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

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

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

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

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

Inductietherapie bij patiënten met actieve ziekte van Crohn met fistelvorming

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

Gelijktijdig gebruik van stabiele doses van conventionele therapieën was toegestaan en 83% van de patiënten bleef ten minste één van deze therapieën krijgen. De patiënten kregen drie doses placebo of

infiximab in week 0, 2 en 6. De patiënten werden tot 26 weken gevolgd. Het primaire eindpunt was het percentage van patiënten dat een klinische respons vertoonde, gedefinieerd als een vermindering met $\geq 50\%$ ten opzichte van de uitgangssituatie in het aantal fistels dat bij lichte druk draineerde tijdens minimaal twee opeenvolgende artsbezoeken (met een tussenpoos van 4 weken), zonder dat het gebruik van geneesmiddelen was verhoogd of dat er operatieve ingrepen naar aanleiding van de ziekte van Crohn hadden plaatsgevonden.

Achtzestig procent (21/31) van de met infiximab behandelde patiënten die een dosering van 5 mg/kg kreeg toegediend vertoonde een klinische respons, tegenover 26% (8/31) van de met placebo behandelde patiënten ($p = 0,002$). De mediane tijd tot aan het begin van de respons bedroeg bij de met infiximab behandelde groep 2 weken. De mediane duur van de respons bedroeg 12 weken. Bovendien werd bij 55% van de met infiximab behandelde patiënten het sluiten van alle fistels bereikt, tegenover 13% van de met placebo behandelde patiënten ($p = 0,001$).

Onderhoudstherapie bij patiënten met actieve ziekte van Crohn met fistelvorming

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

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

Tabel 6: Effecten op incidentie van respons, gegevens uit ACCENT II (Week 14-responders)

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

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

b: Afwezigheid van drainerende fistels

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

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

Een significante daling van aan de ziekte gerelateerde ziekenhuisopnamen en operatieve ingrepen werd waargenomen bij de onderhoudsgroep met infiximab om de 8 weken in vergelijking met

placebo. Bovendien werden een daling van het corticosteroïdengebruik en een verbetering van kwaliteit van leven waargenomen.

Ziekte van Crohn bij pediatrie patiënten (6 tot 17 jaar)

Tijdens het REACH-onderzoek kregen 112 patiënten (6 tot 17 jaar, mediane leeftijd 13,0 jaar) met matige tot ernstige, actieve ziekte van Crohn (mediane pediatrie CDAI van 40) en die niet voldoende reageerden op conventionele therapieën, 5 mg/kg infliximab in week 0, 2 en 6. Alle patiënten dienden een stabiele dosis van 6-MP, AZA of MTX te gebruiken (35% kreeg ook corticosteroïden bij de uitgangssituatie). Patiënten die in week 10 door de onderzoeker als klinische responders werden beoordeeld, werden gerandomiseerd en kregen 5 mg/kg infliximab in de vorm van een q8 of q12 weken onderhoudstherapie. Als de respons verdween tijdens de onderhoudstherapie, werd overschakeling op een hogere dosis (10 mg/kg) en/of een korter doseringsinterval (q8 weken) toegestaan. Tweeëndertig (32) evalueerbare pediatrie patiënten schakelden over (9 patiënten in de onderhoudsgroep van q8 weken en 23 patiënten in de onderhoudsgroep van q12 weken). Vierentwintig van deze patiënten (75,0%) bereikten opnieuw klinische respons na het overschakelen.

De verhouding patiënten in klinische respons in week 10 was 88,4% (99/112). De verhouding patiënten die klinische remissie bereikten in week 10 was 58,9% (66/112).

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

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

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

Colitis ulcerosa

De veiligheid en werkzaamheid van Remicade werden bepaald in twee (ACT 1 en ACT 2) gerandomiseerde, dubbelblinde, placebogecontroleerde klinische onderzoeken bij volwassen patiënten met matig tot ernstig actieve colitis ulcerosa (Mayo-score 6 tot 12; Endoscopie-subscore ≥ 2) die onvoldoende reageerden op conventionele therapieën [orale corticosteroïden, aminosalicylaten en/of immunomodulatoren (6-MP, AZA)]. Gelijktijdige stabiele doses orale aminosalicylaten, corticosteroïden en/of immunomodulatoren werden toegestaan. In beide onderzoeken werden patiënten gerandomiseerd aan een groep met placebo, met 5 mg/kg Remicade of met 10 mg/kg Remicade in week 0, 2, 6, 14 en 22, en in ACT 1 in week 30, 38 en 46. Geleidelijke afname van corticosteroïden werd toegestaan na week 8.

Tabel 7

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

| | Infliximab | | | Gecombineerd |
|--|------------|---------|----------|--------------|
| | Placebo | 5 mg/kg | 10 mg/kg | |
| Gerandomiseerde patiënten | 244 | 242 | 242 | 484 |
| Percentage patiënten met een klinische respons en aanhoudende klinische respons | | | | |
| Klinische respons in week 8 ^a | 33,2% | 66,9% | 65,3% | 66,1% |
| Klinische respons in week 30 ^a | 27,9% | 49,6% | 55,4% | 52,5% |
| Aanhoudende respons | | | | |
| (klinische respons in zowel week 8 als week 30) ^a | 19,3% | 45,0% | 49,6% | 47,3% |

Percentage patiënten met klinische remissie en aanhoudende remissie

| | Infliximab | | | |
|---|------------|---------|----------|--------------|
| | Placebo | 5 mg/kg | 10 mg/kg | Gecombineerd |
| Klinische remissie in week 8 ^a | 10,2% | 36,4% | 29,8% | 33,1% |
| Klinische remissie in week 30 ^a | 13,1% | 29,8% | 36,4% | 33,1% |
| Aanhoudende remissie (in remissie in zowel week 8 als week 30) ^a | 5,3% | 19,0% | 24,4% | 21,7% |
| Percentage patiënten met mucosale genezing | | | | |
| Mucosale genezing in week 8 ^a | 32,4% | 61,2% | 60,3% | 60,7% |
| Mucosale genezing in week 30 ^a | 27,5% | 48,3% | 52,9% | 50,6% |

a: $p < 0.001$, voor elke groep die behandeld werd met infliximab vs. placebo

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

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

De analyse van de samengevoegde gegevens uit de ACT 1- en ACT 2-onderzoeken en aanvullingen daarop, uitgevoerd vanaf de Ausgangssituatie gedurende 54 weken, toonde een vermindering van aan colitis ulcerosa gerelateerde ziekenhuisopnamen en operatieve ingrepen met de behandeling met infliximab. Het aantal aan colitis ulcerosa gerelateerde ziekenhuisopnamen was significant lager bij de behandelingsgroepen die 5 en 10 mg/kg infliximab kregen dan bij de placebogroep (gemiddeld aantal ziekenhuisopnamen per 100 patiëntjaren: 21 en 19 vs. 40 in de placebogroep, respectievelijk $p = 0,019$ en $p = 0,007$). Het aantal aan colitis ulcerosa gerelateerde operatieve ingrepen was ook lager bij de behandelingsgroepen die 5 en 10 mg/kg infliximab kregen dan bij de placebogroep (gemiddeld aantal operatieve ingrepen per 100 patiëntjaren: 22 en 19 vs. 34, respectievelijk $p = 0,145$ en $p = 0,022$).

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

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

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

Spondylitis ankylosans

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

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

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

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

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

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

Artritis psoriatica

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

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

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

De belangrijkste resultaten met betrekking tot de werkzaamheid voor IMPACT en IMPACT 2 worden weergegeven in Tabel 8 hieronder:

Tabel 8: Effecten op ACR en PASI in IMPACT en IMPACT 2

| | IMPACT | | | IMPACT 2* | | |
|--|----------------------|-------------------------|-------------------------|----------------------|-------------------------|-------------------------|
| | Placebo (Week 16) | Infliximab (Week 16) | Infliximab (Week 98) | Placebo (Week 24) | Infliximab (Week 24) | Infliximab (Week 54) |
| Gerandomiseerde patiënten | 52 | 52 | N/A ^a | 100 | 100 | 100 |
| ACR-respons (% patiënten) | | | | | | |
| N | 52 | 52 | 78 | 100 | 100 | 100 |
| ACR20-respons* | 5(10%) | 34 (65%) | 48 (62%) | 16 (16%) | 54 (54%) | 53 (53%) |
| ACR50-respons* | 0(0%) | 24 (46%) | 35 (45%) | 4 (4%) | 41(41%) | 33 (33%) |
| ACR70-respons* | 0(0%) | 15 (29%) | 27 (35%) | 2 (2%) | 27 (27%) | 20 (20%) |
| PASI-respons (% patiënten) ^b | | | | | | |
| N | | | | 87 | 83 | 82 |
| PASI75-respons** | | | | 1 (1%) | 50 (60%) | 40 (48.8%) |

* ITT-analyse waarbij patiënten met ontbrekende gegevens werden geïnccludeerd als niet-responders
^aWeek 98 gegevens voor IMPACT includeren gecombineerde placebo crossover en infliximab-patiënten die opgenomen werden in de open-label verlenging
^bGebaseerd op patiënten met PASI $\geq 2,5$ ten opzichte van de Ausgangssituatie voor IMPACT, en patiënten met $\geq 3\%$ BSA betrokkenheid van psoriasis van de huid ten opzichte van de Ausgangssituatie voor IMPACT 2
** PASI75-respons voor IMPACT niet geïnccludeerd omwille van lage N; $p < 0,001$ voor infliximab vs. placebo in week 24 voor IMPACT 2

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

Radiografische veranderingen werden geëvalueerd tijdens IMPACT2. Röntgenfoto's van handen en voeten werden verzameld bij de Ausgangssituatie en in weken 24 en 54. De behandeling met infliximab verminderde de snelheid van progressie van perifere gewrichtsbeschadiging in vergelijking met de behandeling met placebo op het primaire eindpunt van week 24, zoals gemeten aan de hand van verandering ten opzichte van de Ausgangssituatie van de totale gewijzigde vdH-S-score (gemiddelde \pm SD-score was $0,82 \pm 2,62$ bij de placebogroep in vergelijking met $-0,70 \pm 2,53$ bij de infliximabgroep; $p < 0,001$). Bij de infliximabgroep bleef de gemiddelde verandering van de totale gewijzigde vdH-S-score beneden 0 op het week 54-tijdpunt.

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

Psoriasis

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

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

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

Het EXPRESS-onderzoek evalueerde de werkzaamheid van inductie- en onderhoudstherapie met infliximab bij 378 patiënten met plaque psoriasis. De patiënten kregen infusies van 5 mg/kg infliximab of placebo in week 0, 2 en 6, gevolgd door een onderhoudstherapie om de 8 weken tot en met week 22 bij de placebogroep en tot en met week 46 bij de infliximabgroep. In week 24 schakelde de placebogroep over op een inductietherapie met infliximab (5 mg/kg), gevolgd door een onderhoudstherapie met infliximab (5 mg/kg). Nagelpsoriasis werd bepaald aan de hand van de Nail Psoriasis Severity Index (NAPSI). 71,4% van de patiënten kregen voorafgaande therapie met PUVA, methotrexaat, cyclosporine of acitretine, hoewel ze niet noodzakelijk therapieresistent waren. De belangrijkste resultaten worden weergegeven in Tabel 9. Bij de met infliximab behandelde patiënten waren significante PASI 50-responsen duidelijk te zien bij het eerste bezoek (week 2) en PASI 75-responsen bij het tweede bezoek (week 6). De werkzaamheid was gelijk in de subgroep van patiënten die blootgesteld werden aan voorafgaande systemische therapieën in vergelijking met de totale onderzoekspopulatie.

Tabel 9

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

| | Placebo → Infliximab 5 mg/kg (in week 24) | Infliximab 5 mg/kg |
|---|--|---------------------------|
| week 10 | | |
| n | 77 | 301 |
| $\geq 90\%$ verbetering | 1 (1,3%) | 172 (57,1%) ^a |
| $\geq 75\%$ verbetering | 2 (2,6%) | 242 (80,4%) ^a |
| $\geq 50\%$ verbetering | 6 (7,8%) | 274 (91,0%) |
| PGA van gezuiverd (0) of minimaal (1) | 3 (3,9%) | 242 (82,9%) ^{ab} |
| PGA van gezuiverd (0), minimaal (1) of mild (2) | 14 (18,2%) | 275 (94,2%) ^{ab} |
| week 24 | | |
| n | 77 | 276 |
| $\geq 90\%$ verbetering | 1 (1,3%) | 161 (58,3%) ^a |
| $\geq 75\%$ verbetering | 3 (3,9%) | 227 (82,2%) ^a |
| $\geq 50\%$ verbetering | 5 (6,5%) | 248 (89,9%) |
| PGA van gezuiverd (0) of minimaal (1) | 2 (2,6%) | 203 (73,6%) ^a |
| PGA van gezuiverd (0), minimaal (1) of mild (2) | 15 (19,5%) | 246 (89,1%) ^a |
| week 50 | | |
| n | 68 | 281 |
| $\geq 90\%$ verbetering | 34 (50,0%) | 127 (45,2%) |

| | | |
|---|---------------|-----------------------------|
| ≥ 75% verbetering | 52 (76,5%) | 170 (60,5%) |
| ≥ 50% verbetering | 61 (89,7%) | 193 (68,7%) |
| PGA van gezuiverd (0) of minimaal (1) | 46 (67,6%) | 149 (53,0%) |
| PGA van gezuiverd (0), minimaal (1) of mild (2) | 59 (86,8%) | 189 (67,3%) |
| Alle nagels gezuiverd^c | | |
| Week 10 | 1/65(1,5%) | 16/235 (6,8%) |
| Week 24 | 3/65 (4,6%) | 58/223 (26,0%) ^a |
| Week 50 | 27/64 (42,2%) | 92/226 (40,7%) |

a: $p < 0.001$, voor elke behandelingsgroep met infliximab vs. controlegroep

b: $n = 292$

c: Analyse was gebaseerd op patiënten met nagelpsoriasis bij de uitgangssituatie (81,8% van de patiënten). Gemiddelde NAPSI-scores bij de uitgangssituatie waren 4,6 en 4,3 bij de infliximab- en placebogroep.

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

5.2 Farmacokinetische eigenschappen

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

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

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

Over het algemeen waren de serumconcentraties bij pediatrische patiënten met de ziekte van Crohn (53 patiënten van 6 tot 17 jaar oud; 8 patiënten van 6 tot 10 jaar oud) vergelijkbaar met die bij volwassen patiënten met de ziekte van Crohn. De mediane terminale halfwaardetijd voor de 5 mg/kg dosis bij pediatrische patiënten met de ziekte van Crohn bedraagt 10,9 dagen.

5.3 Gegevens uit het preklinisch veiligheidsonderzoek

Infliximab vertoont geen kruisreactie met TNF_α van andere species dan mensen en chimpansees. Daarom zijn de conventionele preklinische veiligheidsgegevens van infliximab beperkt. In een toxiciteitsonderzoek naar de ontwikkeling dat uitgevoerd werd op muizen met een analoge antistof, die de functionele activiteit van muis- TNF_α selectief remt, was er geen indicatie van zwangerschapstoxiciteit, van embryotoxiciteit of van teratogeniteit. Tijdens onderzoek naar fertiliteit

en de algemene reproductiefunctie nam het aantal zwangere muizen af na toediening van dezelfde analoge antistof. Het is niet bekend of dat te wijten was aan effecten op de mannelijke en/of de vrouwelijke muizen. In een 6 maanden durend onderzoek naar toxiciteit na herhaalde toediening aan muizen, met dezelfde analoge antistof tegen muis-TNF α , werden er bij enkele mannelijke muizen cristalline afzettingen op het kapsel van de ooglenzen waargenomen. Men heeft geen specifieke oftalmologische onderzoeken gedaan bij patiënten om het belang van deze bevindingen bij mensen na te gaan.

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

6. FARMACEUTISCHE GEGEVENS

6.1 Lijst van hulpstoffen

Sucrose
Polysorbaat 80
Monobasisch natriumfosfaat
Dibasisch natriumfosfaat

6.2 Gevallen van onverenigbaarheid

In verband met het ontbreken van onderzoek naar onverenigbaarheden, mag dit geneesmiddel niet met andere geneesmiddelen gemengd worden.

6.3 Houdbaarheid

3 jaar.

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

6.4 Speciale voorzorgsmaatregelen bij bewaren

Bewaren in de koelkast (2°C – 8°C).

Voor de bewaarcondities van het opgeloste geneesmiddel, zie rubriek 6.3.

6.5 Aard en inhoud van de verpakking

Type 1 glazen injectieflacon met rubberen stop en aluminium krimpfolie beschermd door een plastic kapje, 100 mg infliximab bevattend.

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

Niet alle verpakkingsgrootten worden in de handel gebracht.

6.6 Speciale voorzorgsmaatregelen voor het verwijderen en andere instructies

1. Bereken de dosis en het benodigde aantal injectieflacons Remicade. Iedere injectieflacon Remicade bevat 100 mg infliximab. Bereken het totale benodigde volume van gereconstitueerde Remicade-oplossing.

2. Reconstitueer aseptisch iedere injectieflacon Remicade met 10 ml water voor injecties. Gebruik hierbij een injectiespuit met een 21-gauge (0,8 mm) naald of kleiner. Verwijder het plastic kapje van de injectieflacon en ontsmet de bovenzijde met een doekje met 70% alcohol. Steek de injectienaald door het midden van de rubberen stop in de injectieflacon en richt de stroom water voor injecties langs de glazen wand van de injectieflacon. Gebruik geen injectieflacon waarin geen vacuüm aanwezig is. Draai de oplossing voorzichtig rond door de injectieflacon te draaien zodat het gelyofiliseerde poeder oplost. Niet langdurig of krachtig bewegen. NIET SCHUDDEN. Schuimen bij reconstitutie van de oplossing is niet ongewoon. Laat de gereconstitueerde oplossing 5 minuten staan. Controleer of de oplossing kleurloos tot lichtgeel en helder is. De oplossing kan een aantal kleine doorschijnende partikeltjes bevatten, aangezien infliximab een eiwit is. Niet gebruiken wanneer u ondoorzichtige deeltjes, verkleuring of andere vreemde partikels ziet.
3. Verdun het totale volume van de gereconstitueerde dosis Remicade-oplossing tot 250 ml met 9 mg/ml (0,9%) natriumchlorideoplossing voor infusie. Dit kan gedaan worden door een volume van de 9 mg/ml (0,9%) natriumchlorideoplossing voor infusie uit de 250 ml glazen fles of infuuszak te halen, gelijk aan het volume van de gereconstitueerde Remicade. Voeg langzaam het totale volume van gereconstitueerde Remicade-oplossing toe aan de 250 ml infuusfles of -zak. Voorzichtig mengen.
4. Dien de infuusoplossing over een periode van niet minder dan de infusietijd aanbevolen voor de specifieke indicatie. Gebruik alleen een infuusset met een in-line, steriel, niet-pyrogeen filter met een lage eiwitbinding (poriegrootte 1,2 micrometer of minder). Aangezien er geen conserveringsmiddelen aanwezig zijn, wordt het aanbevolen om de toediening van de oplossing voor infusie zo spoedig mogelijk te laten starten en zeker binnen 3 uur na reconstitutie en verdunning. Als de reconstitutie en verdunning aseptisch uitgevoerd worden, kan Remicade-oplossing voor infusie binnen 24 uur gebruikt worden op voorwaarde dat het bij 2°C tot 8°C bewaard wordt. Resterende oplossing voor infusie niet bewaren voor hergebruik.
5. Er is geen fysisch biochemisch compatibiliteitsonderzoek verricht naar de gelijktijdige toediening van Remicade en andere agentia. Dien Remicade dan ook niet gelijktijdig toe met andere agentia via dezelfde intraveneuze lijn.
6. Inspecteer Remicade vóór toediening visueel op deeltjes of verkleuring. Gebruik de oplossing niet als er ondoorzichtige deeltjes, verkleuring of vreemde deeltjes te zien zijn.
7. Alle ongebruikte producten of afvalmaterialen dienen te worden vernietigd overeenkomstig lokale voorschriften.

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

Centocor B.V.
Einsteinweg 101
2333 CB Leiden
Nederland

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

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

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

Datum van eerste verlening: 13 augustus 1999.

Datum van laatste hernieuwing:

10. DATUM VAN HERZIENING VAN DE TEKST

Gedetailleerde informatie over dit geneesmiddel is beschikbaar op de website van het Europese Geneesmiddelen Bureau (EMA) <http://www.ema.europa.eu>.

BIJLAGE II

- A. FABRIKANT(EN) VAN HET (DE) BIOLOGISCH WERKZA(A)M(E) BESTANDDE(E)L(EN) EN HOUDER(S) VAN DE VERGUNNING(EN) VOOR DE VERVAARDIGING VERANTWOORDELIJK VOOR VRIJGIFTE**

- B. VOORWAARDEN VERBONDEN AAN DE VERGUNNING VOOR HET IN DE HANDEL BRENGEN**

A. FABRIKANT(EN) VAN HET (DE) BIOLOGISCH WERKZA(A)M(E) BESTANDDE(E)L(EN) EN HOUDER(S) VAN DE VERGUNNING(EN) VOOR DE VERVAARDIGING VERANTWOORDELIJK VOOR VRIJGIFTE

Naam en adres van de fabrikant(en) van het (de) biologisch werkza(a)m(e) bestandde(e)l(en)

Centocor B.V., Einsteinweg 101, 2333 CB Leiden, Nederland

Centocor Inc., 200 Great Valley Parkway Malvern, Pennsylvania 19355-1307, VS

Naam en adres van de fabrikant(en) verantwoordelijk voor vrijgifte

Centocor B.V., Einsteinweg 101, 2333 CB Leiden, Nederland

B. VOORWAARDEN VERBONDEN AAN DE VERGUNNING VOOR HET IN DE HANDEL BRENGEN

- **VOORWAARDEN OF BEPERKINGEN OPGELEGD AAN DE HOUDER VAN DE VERGUNNING VOOR HET IN DE HANDEL BRENGEN TEN AANZIEN VAN DE AFLEVERING EN HET GEBRUIK**

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

- **VOORWAARDEN OF BEPERKINGEN MET BETREKKING TOT EEN VEILIG EN DOELTREFFEND GEBRUIK VAN HET GENEESMIDDEL**

De houder van de vergunning voor het in de handel brengen zal een educatief programma voor Remicade ontwikkelen dat pediatrie patiënten met de ziekte van Crohn omvat om te verzekeren dat artsen die van plan zijn Remicade voor te schrijven aan deze patiënten, zich bewust zijn van:

- het risico op opportunistische infecties en tuberculose (TB) bij patiënten die met Remicade worden behandeld.
 - de noodzaak om het risico op TB bij deze patiënten te evalueren alvorens ze te behandelen met Remicade.
 - het risico op acute aan de infusie gerelateerde reacties en vertraagde overgevoelighedsreacties.
 - het risico op lymfoom en andere maligniteiten.
 - de patiëntenkaart, die moet worden gegeven aan patiënten die Remicade gebruiken.
 - het feit dat kinderen mogelijk een verhoogd risico lopen op het ontwikkelen van infecties en van de noodzaak om de immunisatie bij te werken.
- **ANDERE VOORWAARDEN**

De houder van de vergunning voor het in de handel brengen verplicht zich de onderzoeken en bijkomende farmacovigilantie-activiteiten uit te voeren, zoals goedgekeurd in versie 2.0 van het Risk Management Plan (RMP) beschreven in Module 1.8.2 van de vergunning voor het in de handel brengen en iedere volgende bijgewerkte versie van het RMP zoals goedgekeurd door de CHMP.

Volgens de CHMP-richtlijn voor risicobeheersystemen voor geneesmiddelen voor humaan gebruik, dient een bijgewerkt RMP te worden ingediend op hetzelfde moment als de periodieke veiligheidsupdate (PSUR).

Bovendien moet een bijgewerkt RMP ingediend worden:

- Bij nieuwe informatie die invloed heeft op de huidige veiligheidspecificaties, het farmacovigilantieplan of activiteiten om risico's te beperken.
- Binnen 60 dagen nadat een belangrijke mijlpaal (farmacovigilantie of risicobeperking) wordt bereikt.
- Op verzoek van de EMEA.

De houder van de vergunning voor het in de handel brengen zal jaarlijkse periodieke veiligheidsupdates (PSUR's) indienen.

BIJLAGE III
ETIKETTERING EN BIJSLUITER

A. ETIKETERING

GEGEVENS DIE OP DE BUITENVERPAKKING MOETEN WORDEN VERMELD

DOOS

1. NAAM VAN HET GENEESMIDDEL

Remicade 100 mg poeder voor concentraat voor oplossing voor infusie
Infliximab

2. GEHALTE AAN WERKZA(A)M(E) BESTANDDE(E)L(EN)

Elke injectieflacon bevat 100 mg infliximab.

3. LIJST VAN HULPSTOFFEN

Hulpstoffen: sucrose, polysorbaat 80, monobasisch natriumfosfaat en dibasisch natriumfosfaat.

4. FARMACEUTISCHE VORM EN INHOUD

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

5. WIJZE VAN GEBRUIK EN TOEDIENINGSWEG(EN)

Intraveneuze infusie na reconstitutie en verdunning.
Lees vóór reconstitutie en gebruik de bijsluiter.

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

Buiten het bereik en zicht van kinderen houden.

7. ANDERE SPECIALE WAARSCHUWING(EN), INDIEN NODIG

8. UITERSTE GEBRUIKSDATUM

EXP

9. BIJZONDERE VOORZORGSMAATREGELEN VOOR DE BEWARING

Bewaren in de koelkast (2°C – 8°C).

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

Ongebruikte oplossing weggooien in overeenstemming met lokale voorschriften.

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

Registratiehouder:
Centocor B.V.
Einsteinweg 101
2333 CB Leiden
Nederland

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

EU/1/99/116/001 1 injectieflacon 100 mg
EU/1/99/116/002 2 injectieflacons 100 mg
EU/1/99/116/003 3 injectieflacons 100 mg
EU/1/99/116/004 4 injectieflacons 100 mg
EU/1/99/116/005 5 injectieflacons 100 mg

13. PARTIJNUMMER

Charge

14. ALGEMENE INDELING VOOR DE AFLEVERING

Geneesmiddel op medisch voorschrift.

15. INSTRUCTIES VOOR GEBRUIK

16. INFORMATIE IN BRAILLE

Rechtvaardiging voor uitzondering van braille is aanvaardbaar.

**GEGEVENS DIE TEN MINSTE OP PRIMAIRE KLEINVERPAKKINGEN MOETEN
WORDEN VERMELD
ETIKET FLACON**

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

Remicade 100 mg poeder voor concentraat voor oplossing voor infusie
Infliximab
Intraveneus gebruik

2. WIJZE VAN TOEDIENING

Voor intraveneuze infusie na reconstitutie en verdunning.

3. UITERSTE GEBRUIKSDATUM

EXP

4. PARTIJNUMMER

Charge

5. INHOUD UITGEDRUKT IN GEWICHT, VOLUME OF EENHEID

100 mg

6. OVERIGE

Bewaren in de koelkast (2°C – 8°C).

Centocor B.V., Einsteinweg 101, 2333 CB Leiden, Nederland

Remicade

infiximab

Patiëntenkaart

Patiënt:

Arts:

Telefoon:

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

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

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

Aanvangsdatum Remicade-behandeling:

Huidige dosering:

Wanneer u aan een nieuwe kaart begint, dient u deze kaart vier maanden lang ter referentie te bewaren.

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

Onderzoek Onderzoek

Datum Datum

Uitslag: Uitslag:

Allergieënlijst

Lijst van andere geneesmiddelen

Infecties

Vóór de behandeling met Remicade

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

Tijdens de behandeling met Remicade

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

Hartfalen

Vóór de behandeling met Remicade

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

Tijdens de behandeling met Remicade

- Stel uw arts er onmiddellijk van op de hoogte als u tekenen van hartklachten ervaart. Zulke tekenen kunnen zijn: kortademigheid, gezwollen voeten of een veranderlijke hartslag.

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

Bewaar deze kaart nog 4 maanden nadat u uw laatste dosis Remicade heeft gekregen. Er kunnen bijwerkingen optreden tot lang na uw laatste dosis.

B. BIJSLUITER

BIJSLUITER : INFORMATIE VOOR DE GEBRUIK(ST)ER

Remicade 100 mg poeder voor concentraat voor oplossing voor infusie Infliximab

Lees de hele bijsluiter zorgvuldig door voordat u start met het gebruik van dit geneesmiddel.

- Bewaar deze bijsluiter. Het kan nodig zijn om deze nog eens door te lezen.
- Uw arts zal u ook een patiëntenkaart geven die belangrijke veiligheidsinformatie bevat, waarvan u op de hoogte moet zijn voor en tijdens uw behandeling met Remicade.
- Heeft u nog vragen, raadpleeg dan uw arts of apotheker.
- Dit geneesmiddel is aan u persoonlijk voorgeschreven. Geef dit geneesmiddel niet door aan anderen. Dit geneesmiddel kan schadelijk voor hen zijn, zelfs als de verschijnselen dezelfde zijn als waarvoor u het geneesmiddel heeft gekregen.
- Wanneer één van de bijwerkingen ernstig wordt of als er bij u een bijwerking optreedt die niet in deze bijsluiter is vermeld, raadpleeg dan uw arts of apotheker.

In deze bijsluiter:

1. Wat is Remicade en waarvoor wordt het gebruikt
2. Wat u moet weten voordat u Remicade gebruikt
3. Hoe wordt Remicade gebruikt
4. Mogelijke bijwerkingen
5. Hoe bewaart u Remicade
6. Aanvullende informatie

1. WAT IS REMICADE EN WAARVOOR WORDT HET GEBRUIKT

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

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

- Reumatoïde artritis
- Artritis psoriatica
- Spondylitis ankylosans (ziekte van Bechterew)
- Psoriasis
- Colitis ulcerosa

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

- De ziekte van Crohn

De werkzaamheid van Remicade is het blokkeren van de activiteit van het eiwit ‘tumornecrosefactor alpha’ (TNF α). Dit eiwit is betrokken bij ontstekingsprocessen van het lichaam, en het blokkeren ervan kan de ontsteking in uw lichaam verminderen.

Reumatoïde artritis

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

- de tekenen en symptomen van uw ziekte te verminderen.
- de beschadiging in uw gewrichten af te remmen.
- uw lichamelijke functioneren te verbeteren.

Artritis psoriatica

Artritis psoriatica is een ontsteking van de gewrichten, die gewoonlijk gepaard gaat met psoriasis. Indien u actieve artritis psoriatica heeft, zult u eerst andere geneesmiddelen toegediend krijgen. Als u niet goed genoeg op deze geneesmiddelen reageert, wordt u Remicade toegediend om:

- de tekenen en symptomen van uw ziekte te verminderen.
- de beschadiging van uw gewrichten af te remmen.
- uw lichamelijke functioneren te verbeteren.

Spondylitis ankylosans (ziekte van Bechterew)

Spondylitis ankylosans is een ontstekingsziekte van de ruggengraat. Indien u spondylitis ankylosans heeft, zult u eerst andere geneesmiddelen krijgen. Indien u niet goed genoeg op deze geneesmiddelen reageert, wordt u Remicade toegediend om:

- de tekenen en symptomen van uw ziekte te verminderen.
- uw lichamelijke functioneren te verbeteren.

Psoriasis

Psoriasis is een ontstekingsziekte van de huid. Indien u matige tot ernstige plaque psoriasis heeft, zult u eerst andere geneesmiddelen of behandelingen krijgen, zoals fotherapie. Als u niet goed genoeg op deze geneesmiddelen of behandelingen reageert, wordt u Remicade toegediend om de tekenen en symptomen van uw ziekte te verminderen.

Colitis ulcerosa

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

De ziekte van Crohn

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

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

2. WAT U MOET WETEN VOORDAT U REMICADE GEBRUIKT

Gebruik Remicade niet

- als u allergisch (overgevoelig) bent voor infliximab (het actieve bestanddeel van Remicade) of voor één van de andere bestanddelen van Remicade (vermeld in rubriek 6)
- als u allergisch (overgevoelig) bent voor eiwitten die van muizen afkomstig zijn
- als u tuberculose (tbc) of een andere ernstige infectie heeft, zoals longontsteking of bloedvergiftiging
- als u aan matig of ernstig hartfalen lijdt.

Gebruik geen Remicade als een van de bovenstaande omstandigheden op u van toepassing is. Als u daar niet zeker van bent, bespreek dit dan met uw arts voordat u Remicade gebruikt.

Wees extra voorzichtig met Remicade

Overleg in de onderstaande gevallen met uw arts voordat u Remicade gebruikt:

Als u al eerder met Remicade bent behandeld

- Stel uw arts ervan op de hoogte als u in het verleden met Remicade bent behandeld en nu opnieuw met een Remicade-behandeling begint.
Als uw behandeling met Remicade langer dan 16 weken onderbroken is, is er een verhoogde kans op allergische reacties als u weer met de behandeling begint.

Infecties

- Stel uw arts ervan op de hoogte als u een infectie heeft voordat u Remicade gebruikt, ook als het er een van zeer geringe ernst is.
- Stel uw arts ervan op de hoogte voordat u Remicade gebruikt als u heeft verbleven of gereisd in een gebied waar de infecties histoplasmosis, coccidioidomycose of blastomycose voorkomen. Deze infecties worden veroorzaakt door specifieke typen schimmels en kunnen de longen en andere lichaamsdelen aantasten.
- Tijdens behandeling met Remicade kunt u gemakkelijker infecties oplopen
- Deze infecties kunnen ernstig zijn en omvatten tuberculose, infecties veroorzaakt door virussen, schimmels en bacteriën of andere opportunistische infecties en sepsis, die in zeldzame gevallen levensbedreigend kunnen zijn.

Stel uw arts er direct van op de hoogte als u tijdens de behandeling met Remicade tekenen van infectie bij uzelf waarneemt. Dat kunnen zijn: koorts, hoesten, griepachtige symptomen, een onwel gevoel, een rode of warme huid, wonden of tandklachten. Uw arts kan u aanraden tijdelijk met Remicade te stoppen.

Tuberculose (tbc)

- Het is van groot belang dat u uw arts ervan op de hoogte stelt als u ooit tbc heeft gehad of als u van nabij contact hebt gehad met iemand die tbc heeft of heeft gehad.
- Uw arts zal u onderzoeken op tbc. Er zijn gevallen van tbc gemeld bij patiënten die met Remicade werden behandeld. Uw arts zal deze onderzoeken op uw patiëntenkaart noteren.
- Als uw arts van mening is dat u kans loopt op tbc, kan het zijn dat u met geneesmiddelen tegen tbc wordt behandeld voordat u Remicade krijgt toegediend.

Stel uw arts er direct van op de hoogte als u tijdens de behandeling met Remicade tekenen van tbc bij uzelf waarneemt. Dat kunnen zijn: hardnekkig hoesten, gewichtsverlies, vermoeidheid, koorts, nachtelijk transpireren.

Hepatitis-B-virus (HBV)

- Stel uw arts er voordat u Remicade gebruikt van op de hoogte als u hepatitis-B heeft.
- Bespreek het met uw arts als u denkt dat u misschien HBV-risicodragers bent.
- Bij patiënten die drager van het hepatitis-B-virus zijn kan het virus door TNF-blokkers, zoals Remicade, opnieuw worden geactiveerd.

Hartklachten

- Stel uw arts ervan op de hoogte als u aan hartklachten lijdt, zoals licht hartfalen.
- Uw arts zal uw hartfuncties dan nauwkeurig in het oog houden.

Stel uw arts er direct van op de hoogte als u tijdens de behandeling met Remicade nieuwe of verslechterende tekenen van hartfalen krijgt. Zulke tekenen kunnen zijn: kortademigheid of zwelling van uw voeten.

Kanker en lymfoom

- Stel uw arts er voordat u Remicade gebruikt van op de hoogte als u lymfoom (een vorm van bloedkanker) heeft of ooit heeft gehad.
- Bij patiënten met ernstige reumatoïde artritis, die al lange tijd aan deze ziekte hebben geleden, kan de kans op het ontwikkelen van lymfoom bovengemiddeld vergroot zijn.
- Door het gebruik van Remicade kan uw kans op lymfoom of andere vormen van kanker groter worden.
- Sommige patiënten met de ziekte van Crohn of colitis ulcerosa die Remicade hebben gebruikt hebben een zeldzaam type kanker ontwikkeld, genaamd heptosplenisch T-cel lymfoom. De meeste van deze patiënten waren adolescenten of jonge mannen. Dit type kanker was meestal dodelijk. Al deze patiënten gebruikten ook geneesmiddelen die bekend zijn als azathioprine en 6-mercaptopurine.

Longziekte of zwaar roken

- Stel uw arts er voordat u Remicade gebruikt van op de hoogte als u lijdt aan de longziekte COPD (Chronic Obstructive Pulmonary Disease, chronische obstructieve longziekte) of als u een zware roker bent.
- Patiënten met COPD en patiënten die veel roken lopen een verhoogde kans op het ontwikkelen van kanker bij behandeling met Remicade.

Zenuwstelselaandoeningen

- Stel uw arts er voordat u Remicade gebruikt van op de hoogte als u klachten heeft, of ooit heeft gehad, die het zenuwstelsel aantasten. Zulke klachten kunnen zijn: multipele sclerose, Guillain-Barré-syndroom, toevallen of een diagnose van 'neuritis optica'.

Stel uw arts er direct van op de hoogte als u gedurende uw behandeling met Remicade symptomen krijgt van een zenuwaandoening. Zulke symptomen kunnen zijn: visusverandering, zwakte in de armen of benen, een verdoofd of tintelend gevoel in een of meerdere lichaamsdelen.

Abnormale huidopeningen

- Stel uw arts er voordat u Remicade gebruikt van op de hoogte als u lijdt aan abnormale huidopeningen (fistels).

Vaccinaties

- Bespreek het met uw arts als u kort geleden bent gevaccineerd of als u binnenkort moet worden gevaccineerd.
- U moet zich van bepaalde vaccins onthouden terwijl u Remicade gebruikt.

Operaties of tandheelkundige procedures

- Stel uw arts ervan op de hoogte als er afspraken met u zijn gemaakt voor operaties of tandheelkundige procedures.
- Stel de chirurg of tandarts die de procedure uitvoert ervan op de hoogte dat u een behandeling met Remicade ondergaat, door hem of haar uw patiëntenkaart te laten zien.

Als u er niet zeker van bent of een of meer van de bovenstaande punten op u van toepassing is, moet u dat met uw arts bespreken voordat u Remicade gebruikt.

Gebruik met andere geneesmiddelen

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

Stel uw arts ervan op de hoogte als u andere geneesmiddelen gebruikt of kort geleden heeft gebruikt, met inbegrip van geneesmiddelen die zonder recept verkrijgbaar zijn, zoals vitaminen en kruidenmiddelen.

Het is in het bijzonder van belang dat u uw arts ervan op de hoogte stelt als u een of meer van de volgende geneesmiddelen gebruikt:

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

Als u er niet zeker van bent of een of meer van de bovenstaande punten op u van toepassing is, moet u dat met uw arts of apotheker bespreken voordat u Remicade gebruikt.

Zwangerschap en borstvoeding

- Als u zwanger bent of mogelijk zwanger zult worden, moet u dit met uw arts bespreken voordat u Remicade gebruikt.
- Het gebruik van Remicade tijdens de zwangerschap wordt afgeraden.

- U moet vermijden zwanger te worden wanneer u met Remicade wordt behandeld en gedurende 6 maanden na beëindiging van de behandeling. Het is van belang, gedurende deze periode anticonceptiemiddelen te gebruiken.
- Geef geen borstvoeding terwijl u met Remicade wordt behandeld en gedurende 6 maanden na uw laatste behandeling met Remicade.

Rijvaardigheid en het gebruik van machines

Het is onwaarschijnlijk dat Remicade uw rijvaardigheid of uw vermogen tot het bedienen van gereedschappen of machines zou beïnvloeden. Als u zich na het innemen van Remicade vermoeid of onwel voelt, dient u niet te rijden of gereedschappen of machines te bedienen.

3. HOE WORDT REMICADE GEBRUIKT

Hoe wordt Remicade toegediend

- Remicade wordt u door uw arts of verpleegkundige toegediend, in een ziekenhuis of kliniek.
- Uw arts of verpleegkundige maakt de Remicadeoplossing klaar voor injectie.
- De Remicadeoplossing wordt langzaam (gedurende een periode van 2 uur) in een van uw aderen geïnjecteerd. Injectie vindt doorgaans in uw arm plaats. Dit wordt een ‘intraveneus infuus’ genoemd.
- Tijdens het toedienen van Remicade wordt uw gezondheid in het oog gehouden, en tevens gedurende 1 tot 2 uur daarna.

Hoeveel Remicade wordt toegediend

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

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

Reumatoïde artritis:

De gebruikelijke dosis is 3 mg per kg lichaamsgewicht. Na de derde behandeling kan de arts besluiten, u in de loop van een periode van 1 uur Remicade toe te dienen.

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

De gebruikelijke dosis is 5 mg per kg lichaamsgewicht.

Gebruik bij kinderen

Remicade mag alleen bij kinderen worden gebruikt wanneer zij voor de ziekte van Crohn worden behandeld. Deze kinderen moeten minstens 6 jaar oud zijn.

Wat moet u doen wanneer u te veel Remicade is toegediend

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

Wat u moet doen wanneer u uw Remicade-infusie bent vergeten

Als u uw Remicade-infusie of een afspraak daarvoor bent vergeten, moet u zo spoedig mogelijk een nieuwe afspraak maken.

Raadpleeg uw arts als u nog meer vragen over het gebruik van dit geneesmiddel heeft.

4. MOGELIJKE BIJWERKINGEN

Zoals alle geneesmiddelen kan Remicade bijwerkingen veroorzaken, hoewel niet iedereen deze bijwerkingen krijgt. De meeste bijwerkingen zijn mild tot matig. Toch kunnen sommige patiënten ernstige bijwerkingen ondervinden, die behandeling vereisen. Bijwerkingen kunnen ook na beëindiging van uw behandeling met Remicade optreden.

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

- **Tekenen van een allergische reactie**, zoals zwelling van uw gezicht, lippen, mond of keel, met moeilijk slikken of ademen als mogelijke gevolgen, huiduitslag, netelroos, zwelling van de handen, voeten of enkels. Een allergische reactie kan binnen 2 uur na uw injectie optreden, maar ook later. Meer symptomen van allergische reactie, die tot 12 dagen na uw injectie kunnen optreden, zijn: spierpijn, koorts, gewrichts- of kaakpijn, een zere keel of hoofdpijn.
- **Tekenen van hartproblemen**, zoals kortademigheid, zwelling van de voeten of hartslagveranderingen.
- **Tekenen van infectie (waaronder tbc)**, zoals koorts, vermoeidheid, (hardnekkig) hoesten, kortademigheid, griepachtige symptomen, gewichtsverlies, nachtelijk transpireren, diarree, wonden, tandpijn of een brandend gevoel bij het urineren.
- **Tekenen van longklachten**, zoals hoesten, moeite met ademen of een beklemd gevoel op de borst.
- **Tekenen van zenuwstelselaandoeningen (waaronder oogproblemen)**, zoals toevallen, een tintelend of verdoofd gevoel in een of meer lichaamsdelen, zwakte in de armen of benen, visusveranderingen, zoals dubbelzien of andere oogproblemen.
- **Tekenen van leverproblemen**, zoals vergeling van de huid of de ogen, donkerbruin gekleurde urine, pijn rechts boven de maagstreek, koorts.
- **Tekenen van een immuunsysteemstoornis, lupus genaamd**, zoals gewrichtspijn of een zonovergevoelige huiduitslag op de wangen of armen.
- **Tekenen van een bloedstoornis**, zoals aanhoudende koorts, bloeding, gemakkelijke vorming van blauwe plekken of bleekheid.

Raadpleeg uw arts zo snel mogelijk als u een of meer van de bovenstaande verschijnselen opmerkt.

Vaak voorkomende bijwerkingen (bij 1 tot 10 op de 100 patiënten)

- Toename van leverenzymen (aangetoond door bloedonderzoek door uw arts)
- Allergische reacties op lichaamsvreemde eiwitten
- Long- of borstholte-infecties, zoals bronchitis of longontsteking
- Moeilijke of pijnlijke ademhaling, pijn op de borst
- Maagpijn, diarree, misselijk gevoel of een vol gevoel in de maag
- Netelachtige huiduitslag (netelroos), jeukende huiduitslag of droge huid
- Virale infecties, zoals herpes of griep
- Evenwichtsproblemen of duizeligheid
- Koorts, toenemende transpiratie
- Een warme, rode huid (blozen)
- Vermoeidheid of zwakte
- Sinusinfecties
- Hoofdpijn

Soms voorkomende bijwerkingen (bij 1 tot 10 op de 1000 patiënten)

- Bloedsomloopproblemen, zoals lage of hoge bloeddruk, te weinig bloedvoorziening, zwelling of vernauwing van een ader, blauwe plekken, opvliegers of neusbloedingen
- Huidklachten, zoals blaarvorming, steenpuisten, eczeem, wratten, abnormale huidkleuring of -pigmentatie, haarverlies of gezwollen lippen

- Ernstige allergische reacties (bv. anafylaxie), een immuunsysteemstoornis genaamd lupus
- Reacties op de injectieplaats, zoals pijn, zwelling, roodheid of jeuk
- Vertraagde wondgenezing, rillingen of zwelling vanwege onderhuidse vochtophoping
- Zwelling van de galblaas of leverfunctieveranderingen (aangetoond door bloedonderzoek)
- Depressie, vergeetachtigheid, geïrriteerdheid, verwarring, nervositeit, vermindering van belangstelling of emoties
- Oogproblemen, zoals troebel of verminderd zicht, rode of opgezette ogen of strontjes
- Slaapstoornissen
- Bacteriële infecties, zoals bloedvergiftiging, abscessen of onderhuidse infecties (cellulitis)
- Hartklachten (zoals verslechtering van bestaand hartfalen)
- Zenuwstelselstoornissen (op multipele sclerose gelijkende ziekten)
- Maagpijn of -kramp, brandend maagzuur, verstopping
- Schimmelinfecties, zoals gistinfectie
- Longproblemen (zoals oedeem)
- Pijn in de gewrichten, spieren of rug
- Nier- of urineweginfecties
- Bloedproblemen, zoals bloedarmoede
- Vaginale infecties

Zelden voorkomende bijwerkingen (bij 1 tot 10 op de 10.000 patiënten)

- Bloeding of een opening rondom de maagstreek of een darmblokkade
- Tekort aan zuurstoftoevoer door het bloed naar het lichaam
- Hersenvliesontsteking (meningitis)
- Te veel vloeistof rond de longen (pleurale effusie)
- Abnormale weefselzwelling of -groei
- Zwelling van de lever (hepatitis)
- Versnelde hartslag (tachycardie)

Andere bijwerkingen (frequentie onbekend)

- Een vorm van bloedkanker (lymfoom) of een zeldzame vorm van bloedkanker die jonge mensen treft (hepatosplenaal T-cel-lymfoom)
- Psoriasis, ernstige huidklachten zoals toxische epidermale necrolyse, Stevens-Johnson-syndroom of erythema multiforme
- Ernstige zenuwstelselaandoeningen, zoals Guillain-Barré-syndroom, neuritis optica of transversale myelitis
- Vochtophoping in de hartbekleding (pericardiale effusie)
- Hepatitis-B-infectie als u in het verleden hepatitis-B heeft gehad
- Ernstige longproblemen (zoals interstitiële longziekte)
- Infecties als gevolg van een verzwakt immuunsysteem
- Zwelling van kleine bloedvaten (vasculitis)
- Zwelling van uw alvleesklier (pancreatitis)
- Infectie met de Salmonella-bacterie
- Leverfalen of leverbeschadiging

Wanneer één van de bijwerkingen ernstig wordt of als er bij u een bijwerking optreedt die niet in deze bijsluiter is vermeld, raadpleeg dan uw arts.

5. HOE BEWAART U REMICADE

Remicade wordt door de zorgverleners in het ziekenhuis of de kliniek bewaard. Voor zover deze voor u nuttig zijn, luiden de bewaringsinstructies als volgt:

- Buiten het bereik en zicht van kinderen houden

- Gebruik Remicade niet meer na de vervaldatum die staat vermeld op het etiket en het doosje. De vervaldatum verwijst naar de laatste dag van die maand.
- Bewaren in de koelkast (2 °C tot 8 °C)
- Geadviseerd wordt, Remicade na bereiding voor infusie zo snel mogelijk (binnen 3 uur) te gebruiken. Wanneer de oplossing echter onder bacterievrije omstandigheden wordt bereid, kan de vloeistof 24 uur lang in een koelkast worden bewaard, bij een temperatuur van 2 °C tot 8 °C.

Gebruik de oplossing niet wanneer hij is verkleurd of wanneer er deeltjes in de oplossing aanwezig zijn.

6. AANVULLENDE INFORMATIE

Wat bevat Remicade

- Het werkzame bestanddeel is infliximab. Elke injectieflacon bevat 100 mg infliximab. Na bereiding bevat elke ml 10 mg infliximab.
- De andere bestanddelen zijn sucrose, polysorbaat 80, monobasisch natriumfosfaat en dibasisch natriumfosfaat.

Hoe ziet Remicade er uit en wat is de inhoud van de verpakking

Remicade wordt geleverd in een glazen injectieflacon met poeder voor concentraat voor oplossing voor infusie. Het poeder is een gevriesdroogd wit bolletje. Remicade is verkrijgbaar in een verpakking met 1, 2, 3, 4 of 5 injectieflacons. Niet alle verpakkingsgrootten worden in de handel gebracht.

Houder van de vergunning voor het in de handel brengen

Centocor B.V.
Einsteinweg 101
2333 CB Leiden
Nederland

Fabrikant

Centocor B.V.
Einsteinweg 101
2333 CB Leiden
Nederland

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

België/Belgique/Belgien

Rue de Stalle/Stallestraat 73
B-1180 Bruxelles/Brussel/Brüssel
Tél/Tel: + 32-(0)2 370 92 11

Luxembourg/Luxemburg

Rue de Stalle 73
B-1180 Bruxelles/Brüssel
Belgique/Belgien
Tél/Tel: + 32-(0)2 370 92 11

България

Ийст Парк Трейд Център
Бул. „Н.Й.Вапцаров” 53А, ет. 2
BG-София 1407
Тел.: +359 2 806 3030

Magyarország

Alkotás u. 53.
H-1123 Budapest
Tel.: +36 1 457-8500

Česká republika

Ke Štvanici 3,
186 00 Praha 8
Tel: +420 221771250

Malta

168 Christopher Street
MT-VLT02 Valletta
Tel: + 356 21 23 21 75

Danmark

Lautrupbjerg 2
DK-2750 Ballerup
Tlf: + 45-44 39 50 00

Deutschland

Thomas-Dehler-Straße 27
D-81737 München
Tel: + 49-(0)89 627 31-0

Eesti

Järvevana tee 9
EE-11314 Tallinn
Tel: + 372 654 96 86

Ελλάδα

Αγίου Δημητρίου 63
GR-174 55 Άλιμος
Τηλ: + 30-210 98 97 300

España

Km. 36, Ctra. Nacional I
E-28750 San Agustín de Guadalix - Madrid
Tel: + 34-91 848 85 00

France

34 avenue Léonard de Vinci
F-92400 Courbevoie
Tél: + 33-(0)1 80 46 40 40

Ireland

Shire Park
Welwyn Garden City
Hertfordshire AL7 1TW - UK
United Kingdom
Tel: + 44-(0)1 707 363 636

Ísland

Hörgatún 2
IS-210 Garðabær
Sími: + 354 535 70 00

Italia

Via fratelli Cervi snc
Centro Direzionale Milano Due
Palazzo Borromini
I-20090 Segrate (Milano)
Tel: + 39-02 21018.1

Κύπρος

Οδός Αγίου Νικολάου, 8
CY-1055 Λευκωσία
Τηλ: +357-22 757188

Nederland

Walmolen 1
NL-3994 DL Houten
Tel: + 31-(0)800 999 90 00

Norge

Pb. 398
N-1326 Lysaker
Tlf: + 47 67 16 64 50

Österreich

Am Euro Platz 2
A-1120 Wien
Tel: + 43-(0) 1 813 12 31

Polska

ul. Taśmowa 7
PL-02-677 Warszawa
Tel.: + 48-(0)22 478 41 50

Portugal

Rua Agualva dos Açores 16
P-2735-557 Agualva-Cacém
Tel: + 351-21 433 93 00

România

Șos. București-Ploiești, nr. 17-21, Băneasa Center,
et. 7, sector 1
București, 013682-RO
Tel. + 40 21 233 35 30

Slovenija

Dunajska 22
SI-1000 Ljubljana
Tel. + 386 01 3001070

Slovenská republika

Strakova 5
SK-811 01 Bratislava
Tel.: + 421 (2) 5920 2712

Suomi/Finland

PL 86/PB 86
FIN-02151 Espoo/Esbo
Puh/Tel: + 358-(0)20 7570 300

Sverige

Box 6185
S-102 33 Stockholm
Tel: + 46-(0)8 522 21 500

Latvija

Bauskas 58a -401
Rīga LV-1004
Tel: + 371-7 21 38 25

United Kingdom

Shire Park
Welwyn Garden City
Hertfordshire AL7 1TW - UK
Tel: + 44-(0)1707 363 636

Lietuva

Kęstučio g. 65/40
LT 08124 Vilnius
Tel. + 370 52 101 868

Deze bijsluiter is voor de laatste keer goedgekeurd in {MM/JJJJ}.

Gedetailleerde informatie over dit geneesmiddel is beschikbaar op de website van het Europese Geneesmiddelen Bureau (EMA): <http://www.emea.europa.eu>. Hier bevinden zich ook links naar andere websites over zeldzame ziekten en behandelingen.

DE VOLGENDE INFORMATIE IS ALLEEN BESTEMD VOOR ARTSEN OF ANDERE BEROEPSOEFENAREN IN DE GEZONDHEIDSZORG:

Instructies voor gebruik en verwerking – reconstitutie, verdunning en toediening

1. Bereken de dosis en het benodigde aantal injectieflacons Remicade. Iedere injectieflacon Remicade bevat 100 mg infliximab. Bereken het totale benodigde volume van gereconstitueerde Remicade-oplossing.
2. Reconstitueer aseptisch iedere injectieflacon Remicade met 10 ml water voor injecties. Gebruik hierbij een injectiespuit met een 21-gauge (0,8 mm) naald of kleiner. Verwijder het plastic kapje van de injectieflacon en ontsmet de bovenzijde met een doekje met 70% alcohol. Steek de injectienaald door het midden van de rubberen stop in de injectieflacon en richt de stroom water voor injecties langs de glazen wand van de injectieflacon. Gebruik geen injectieflacon waarin geen vacuüm aanwezig is. Draai de oplossing voorzichtig rond door de injectieflacon te draaien zodat het gelyofiliseerde poeder oplost. Niet langdurig of krachtig bewegen. NIET SCHUDDEN. Schuimen bij reconstitutie van de oplossing is niet ongewoon. Laat de gereconstitueerde oplossing 5 minuten staan. Controleer of de oplossing kleurloos tot lichtgeel en helder is. De oplossing kan een aantal kleine doorschijnende partikeltjes bevatten, aangezien infliximab een eiwit is. Niet gebruiken wanneer u ondoorzichtige deeltjes, verkleuring of andere vreemde partikels ziet.
3. Verdun het totale volume van de gereconstitueerde dosis Remicade-oplossing tot 250 ml met 9 mg/ml (0,9%) natriumchlorideoplossing voor infusie. Dit kan gedaan worden door een volume van de 9 mg/ml (0,9%) natriumchlorideoplossing voor infusie uit de 250 ml glazen fles of infuuszak te halen, gelijk aan het volume van de gereconstitueerde Remicade. Voeg langzaam het totale volume van gereconstitueerde Remicade-oplossing toe aan de 250 ml infuusfles of -zak. Voorzichtig mengen.
4. Dien de infuusoplossing over een periode van niet minder dan de infusietijd aanbevolen voor de specifieke indicatie. Gebruik alleen een infuuset met een in-line, steriel, niet-pyrogeen filter met een lage eiwitbinding (poriegrootte 1,2 micrometer of minder). Aangezien er geen conserveringsmiddelen aanwezig zijn, wordt het aanbevolen om de toediening van de oplossing voor infusie zo spoedig mogelijk te laten starten en binnen 3 uur na reconstitutie en verdunning. Als de reconstitutie en verdunning aseptisch uitgevoerd worden, kan Remicade-oplossing voor infusie binnen 24 uur gebruikt worden op voorwaarde dat het bij 2°C tot 8°C bewaard wordt. Resterende oplossing voor infusie niet bewaren voor hergebruik.
5. Er is geen fysisch biochemisch compatibiliteitsonderzoek verricht naar de gelijktijdige toediening van Remicade en andere agentia. Dien Remicade dan ook niet gelijktijdig toe met andere agentia via dezelfde intraveneuze lijn.
6. Inspecteer Remicade vóór toediening visueel op deeltjes of verkleuring. Gebruik de oplossing niet als er ondoorzichtige deeltjes, verkleuring of vreemde deeltjes te zien zijn.
7. Alle ongebruikte producten of afvalmaterialen dienen te worden vernietigd overeenkomstig lokale voorschriften.