1. BEZEICHNUNG DES ARZNEIMITTELS

Remsima® 120 mg Injektionslösung in einer Fertigspritze
Remsima® 120 mg Injektionslösung im Fertigpen

2. QUALITATIVE UND QUANTITATIVE ZUSAMMENSETZUNG

Remsima 120 mg Injektionslösung in einer Fertigspritze

Jede 1 ml-Einzeldosis-Fertigspritze enthält 120 mg Infliximab*.

Remsima 120 mg Injektionslösung im Fertigpen

Jeder 1 ml-Einzeldosis-Fertigpen enthält 120 mg Infliximab*.

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

Sonstige Bestandteile mit bekannter Wirkung

Sorbitol 45 mg pro 1 ml

Vollständige Auflistung der sonstigen Bestandteile, siehe Abschnitt 6.1.

3. DARREICHUNGSFORM

Injektionslösung (Injektion).
Klare bis opaleszierende, farblose bis blassbraune Lösung.

4. KLINISCHE ANGABEN

4.1 Anwendungsgebiete

Rheumatoide Arthritis

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

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

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

Morbus Crohn

Remsima ist indiziert zur:

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

Colitis ulcerosa

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

Ankylosierende Spondylitis

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

Psoriasis-Arthritis

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

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

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

Psoriasis

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

4.2 Dosierung und Art der Anwendung

Die Remsima-Behandlung ist von qualifizierten Ärzten einzuleiten und zu überwachen, die in Diagnose und Behandlung von für Remsima indizierten Erkrankungen erfahren sind. Mit Remsima behandelten Patienten soll die Gebrauchsinformation und die Patientenkarte ausgehändigt werden. Anweisungen für die Anwendung sind in der Gebrauchsinformation enthalten.

Nachfolgende Remsima-Injektionen können von den Patienten nach angemessener Schulung der subkutanen Injektionstechnik als Selbstinjektion durchgeführt werden, jedoch nur, wenn ihr Arzt die Eignung feststellt und bei Bedarf eine Nachbeobachtung erfolgt. Die Eignung des Patienten für eine subkutane Verabreichung zu Hause soll festgestellt werden. Zudem sollen die Patienten angewiesen werden, ihren Arzt vor Verabreichung der nächsten Dosis über aufgetretene Symptome einer allergischen Reaktion zu informieren. Patienten müssen unverzüglich einen Arzt aufsuchen, wenn Symptome einer schwerwiegenden allergischen Reaktion auftreten (siehe Abschnitt 4.4).

Während der Behandlung mit Remsima sollen andere Begleittherapien, z. B. Corticosteroide und Immunsuppressiva, optimiert werden.

Es ist wichtig, das Etikett des Produkts zu prüfen, um sicherzustellen, dass dem Patienten die korrekte Formulierung (intravenös oder subkutan) gemäß Verschreibung verabreicht wird. Die subkutane Formulierung von Remsima ist nicht zur intravenösen Anwendung bestimmt und darf nur als subkutane Injektion verabreicht werden.

Dosierung

Erwachsene (≥ 18 Jahre)

Rheumatoide Arthritis
Die Behandlung mit der subkutanen Formulierung von Remsima soll mit einer initialen Induktion von Infliximab eingeleitet werden. Diese kann intravenös oder subkutan erfolgen. Wenn eine subkutane Induktion angewendet wird, soll Remsima 120 mg initial als subkutane Injektion verabreicht werden, gefolgt von weiteren subkutanen Injektionen 1, 2, 3 und 4 Wochen nach der ersten Injektion und danach alle 2 Wochen. Wenn eine intravenöse Infliximab-Induktion zur Induktion der Behandlung angewendet wird, sollen 2 intravenöse Infliximab-Infusionen mit 3 mg/kg im Abstand von 2 Wochen gegeben werden. Die erste subkutane Verabreichung von Remsima als Erhaltungstherapie soll dann 4 Wochen nach der zweiten intravenösen Infusion erfolgen. Die empfohlene Erhaltungsdosis der subkutanen Formulierung von Remsima beträgt 120 mg einmal alle 2 Wochen.

Remsima muss zusammen mit Methotrexat verabreicht werden.

Aus den verfügbaren Daten geht hervor, dass ein klinisches Ansprechen auf die Therapie üblicherweise innerhalb von 12 Wochen erfolgt. Die Fortführung der Behandlung muss bei Patienten, die innerhalb der ersten 12 Wochen der Behandlung keinen nachweislichen therapeutischen Nutzen daraus ziehen, sorgfältig überdacht werden (siehe Abschnitt 5.1).

Mäßig- bis schwergradig aktiver Morbus Crohn
Die erste Behandlung mit Remsima als subkutane Anwendung soll als Erhaltungstherapie 4 Wochen nach der letzten Verabreichung von intravenösen Infusionen eingeleitet werden. Vor dem Beginn der Behandlung mit Remsima als subkutane Anwendung sollen im Abstand von 2 Wochen zwei intravenöse Infusionen von Infliximab 5 mg/kg verabreicht werden. Eine zusätzliche intravenöse Infusion von Infliximab 5 mg/kg kann 4 Wochen nach der zweiten Infusion verabreicht werden. Die empfohlene Erhaltungsdosis der subkutanen Formulierung von Remsima beträgt 120 mg einmal alle 2 Wochen. Wenn der Patient nach den Induktionsdosen von intravenösem Infliximab kein Ansprechen zeigt, soll die Infliximab-Therapie nicht fortgeführt werden. Eine Fortführung der Infliximab-Behandlung bei Patienten, die innerhalb von 6 Wochen nach der Erstinfusion nicht auf die Therapie

angesprochen haben, wird durch die vorliegenden Daten nicht unterstützt.

Begrenzte Daten zu Patienten, die anfänglich auf eine Induktionsbehandlung mit Infliximab angesprochen haben, das Ansprechen jedoch verloren haben, zeigen, dass gewisse Patienten das Ansprechen mit einer Dosiseskalation wieder erlangen können (siehe Abschnitt 5.1). Die Fortführung der Behandlung soll bei Patienten, die nach einer Dosisanpassung kein Anzeichen eines therapeutischen Nutzens zeigen, sorgfältig überdacht werden.

Aktiver Morbus Crohn mit Fistelbildung
Die erste Behandlung mit Remsima als subkutane Anwendung soll 4 Wochen nach der letzten Verabreichung von intravenösen Infusionen als Erhaltungstherapie eingeleitet werden. Vor dem Beginn der Behandlung mit Remsima als subkutane Anwendung sollen im Abstand von 2 Wochen zwei intravenöse Infusionen von Infliximab 5 mg/kg verabreicht werden. Eine zusätzliche intravenöse Infusion von Infliximab 5 mg/kg kann 4 Wochen nach der zweiten Infusion verabreicht werden. Die empfohlene Erhaltungsdosis der subkutanen Formulierung von Remsima beträgt 120 mg einmal alle 2 Wochen. Wenn der Patient nach den Induktionsdosen von intravenösem Infliximab kein Ansprechen zeigt, soll keine zusätzliche Behandlung mit Infliximab verabreicht werden. Eine Fortführung der Infliximab-Behandlung bei Patienten, die innerhalb von 14 Wochen nach der Erstinfusion nicht auf die Therapie angesprochen haben, wird durch die vorliegenden Daten nicht unterstützt.

Begrenzte Daten zu Patienten, die anfänglich auf eine Induktionsbehandlung mit Infliximab angesprochen haben, das Ansprechen jedoch verloren haben, zeigen, dass gewisse Patienten das Ansprechen mit einer Dosiseskalation wieder erlangen können (siehe Abschnitt 5.1). Die Fortführung der Behandlung soll bei Patienten, die nach einer Dosisanpassung kein Anzeichen eines therapeutischen Nutzens zeigen, sorgfältig überdacht werden.

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

Colitis ulcerosa
Die erste Behandlung mit Remsima als subkutane Anwendung soll 4 Wochen nach der letzten Verabreichung von intravenösen Infusionen als Erhaltungstherapie eingeleitet werden. Vor dem Beginn der Behandlung mit Remsima als subkutane Anwendung sollen im Abstand von 2 Wochen zwei intravenöse Infusionen von Infliximab 5 mg/kg verabreicht werden. Eine zusätzliche intravenöse Infusion von Infliximab 5 mg/kg kann 4 Wochen nach der zweiten Infusion verabreicht werden. Die empfohlene Erhaltungsdosis der subkutanen Formulierung von Remsima beträgt 120 mg einmal alle 2 Wochen.

Aus den vorhandenen Daten geht hervor, dass ein klinisches Ansprechen auf die Therapie üblicherweise innerhalb von 14 Wochen erfolgt (siehe Abschnitt 5.1). Die Fortführung der Behandlung soll bei Patienten, die innerhalb dieser Zeit kein Anzeichen eines therapeutischen Nutzens aufweisen, sorgfältig überdacht werden.

Ankylosierende Spondylitis
Die Behandlung mit Remsima als subkutane Anwendung soll als Erhaltungstherapie 4 Wochen nach der letzten Verabreichung von zwei intravenösen Infusionen von Infliximab (5 mg/kg im Abstand von 2 Wochen) eingeleitet werden. Die empfohlene Dosis der subkutanen Formulierung von Remsima beträgt 120 mg einmal alle 2 Wochen. Bei einem ausbleibenden Ansprechen auf die Therapie nach 6 Wochen (d. h. nach 2 intravenösen Infusionen) soll keine weitere Therapie mit Infliximab erfolgen.

Psoriasis-Arthritis
Die Behandlung mit Remsima als subkutane Anwendung soll als Erhaltungstherapie 4 Wochen nach der letzten Verabreichung von zwei intravenösen Infusionen von Infliximab (5 mg/kg im Abstand von 2 Wochen) eingeleitet werden. Die empfohlene Dosis der subkutanen Formulierung von Remsima beträgt 120 mg einmal alle 2 Wochen.

Psoriasis
Die Behandlung mit Remsima als subkutane Anwendung soll als Erhaltungstherapie 4 Wochen nach der letzten Verabreichung von zwei intravenösen Infusionen von Infliximab (5 mg/kg im Abstand von 2 Wochen) eingeleitet werden. Die empfohlene Dosis der subkutanen Formulierung von Remsima beträgt 120 mg einmal alle 2 Wochen. Zeigt ein Patient nach 14 Wochen (d. h. 2 intravenösen Infusionen und 5 subkutanen Injektionen) kein Ansprechen, soll die Therapie mit Infliximab nicht weitergeführt werden.

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

Wiederholungstherapie bei Colitis ulcerosa
Basierend auf den Erfahrungen mit intravenösem Infliximab sind die Sicherheit und die Wirksamkeit einer Wiederholungstherapie nur für Infusionen alle 8 Wochen belegt (siehe Abschnitte 4.4 und 4.8).

Wiederholungstherapie bei ankylosierender Spondylitis
Basierend auf den Erfahrungen mit intravenösem Infliximab sind die Sicherheit und die Wirksamkeit einer Wiederholungstherapie nur für Infusionen alle 6 bis 8 Wochen belegt (siehe Abschnitte 4.4 und 4.8).

Wiederholungstherapie bei Psoriasis-Arthritis
Basierend auf den Erfahrungen mit intravenösem Infliximab sind die Sicherheit und die Wirksamkeit einer Wiederholungstherapie nur für Infusionen alle 8 Wochen belegt (siehe Abschnitte 4.4 und 4.8).

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

Begrenzte Erfahrungen bezüglich einer Wiederholungstherapie mit intravenösem Infliximab mit einem erneuten Induktionstherapieregime nach einem Wiederauftreten der Krankheitssymptomatik weisen auf eine höhere Inzidenz von Infusionsreaktionen hin, einschließlich schwerwiegender, verglichen mit einer 8-wöchigen Erhaltungstherapie mit intravenösem Infliximab (siehe Abschnitt 4.8).

Wiederholungstherapie bei allen Indikationen
Falls die Erhaltungstherapie unterbrochen wird und ein Neubeginn der Therapie erforderlich ist, wird die Anwendung eines erneuten Induktionsregimes von intravenösem Infliximab nicht empfohlen (siehe Abschnitt 4.8). In dieser Situation soll Infliximab als intravenöse Infliximab-Einzeldosis verabreicht werden, gefolgt von der Induktion der Erhaltungstherapie mit subkutanem Infliximab gemäß den oben beschriebenen Dosisempfehlungen, 4 Wochen nach der letzten Verabreichung von intravenösem Infliximab.

Umstellung von der intravenösen Infliximab Formulierung auf die subkutane Formulierung von Remsima und umgekehrt, bei allen Indikationen

Bei der Umstellung einer Erhaltungstherapie mit Infliximab in intravenöser Formulierung zur subkutanen Formulierung von Remsima kann die subkutane Formulierung zum Zeitpunkt der nächsten geplanten intravenösen Infliximab-Infusion verabreicht werden.

Es gibt keine ausreichenden Informationen hinsichtlich einer Umstellung auf die subkutane Formulierung für Patienten, die intravenöse Infliximab-Infusionen von mehr als 3 mg/kg (bei rheumatoider Arthritis) oder 5 mg/kg (bei Morbus Crohn) alle 8 Wochen erhalten haben.

Es gibt keine Informationen zur Umstellung von Patienten von der subkutanen Formulierung auf die intravenöse Formulierung von Remsima.

Versäumte Dosis

Wenn Patienten eine Injektion der subkutanen Formulierung von Remsima vergessen, sollen sie angewiesen werden, sich die vergessene Dosis umgehend zu verabreichen, wenn die versäumte Dosis nicht länger als 7 Tagen zurückliegt. Danach soll ihr ursprüngliches Dosierungsschema beibehalten werden. Falls die Injektion 8 Tage oder länger versäumt wurde, soll der Patient angewiesen werden, die vergessene Dosis auszulassen, seine nächste geplante Dosis abzuwarten und dann das ursprüngliche Dosierungsschema beizubehalten.

Besondere Patientengruppen

Ältere Patienten

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

Beeinträchtigung der Nieren- und/oder Leberfunktion

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

Kinder und Jugendliche

Die Sicherheit und Wirksamkeit der subkutanen Therapie mit Remsima bei Kindern im Alter von unter 18 Jahren wurde bisher noch nicht nachgewiesen. Es liegen keine Daten vor. Daher wird die subkutane Anwendung von Remsima nur zur Anwendung bei Erwachsenen empfohlen.

Art der Anwendung

Remsima 120 mg Injektionslösung in einer Fertigspritze oder im Fertigpen wird nur als subkutane Injektion angewendet. Eine vollständige Anweisung zur Anwendung ist in der Packungsbeilage enthalten. Um das Risiko für Reaktionen im Zusammenhang mit einer Infusion herabzusetzen, vor allem, wenn bereits früher derartige Reaktionen aufgetreten sind, können Patienten für die beiden initialen intravenösen Infusionen z. B. mit einem Antihistaminikum, Hydrokortison und/oder Paracetamol vorbehandelt werden. Ebenso kann die Infusionsgeschwindigkeit gesenkt werden (siehe Abschnitt 4.4). Der Arzt soll nach Verabreichung der initialen subkutanen Injektion eine geeignete Nachbeobachtung der Patienten hinsichtlich einer systemischen Injektionsreaktion und einer lokalen Reaktion an der Injektionsstelle sicherstellen.

4.3 Gegenanzeigen

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

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

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

4.4 Besondere Warnhinweise und Vorsichtsmaßnahmen für die Anwendung

Rückverfolgbarkeit

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

Systemische Injektionsreaktion/lokale Reaktion an der Injektionsstelle/Überempfindlichkeit

Infliximab wurde mit systemischen Injektionsreaktionen, anaphylaktischem Schock und verzögerten Überempfindlichkeitsreaktionen in Zusammenhang gebracht (siehe Abschnitt 4.8).

Akute Reaktionen, einschließlich anaphylaktischer Reaktionen, können während (innerhalb von Sekunden) oder innerhalb weniger Stunden nach der Anwendung von Infliximab auftreten. Wenn akute Reaktionen auftreten, soll unverzüglich ein Arzt aufgesucht werden. Aus diesem Grund sollen die initialen intravenösen Anwendungen an einem Ort erfolgen, an dem eine Notfallausrüstung, wie z. B. Adrenalin, Antihistaminika, Corticosteroide und geeignete Geräte für eine künstliche Beatmung, unmittelbar zur Verfügung steht. Patienten können z. B. mit einem Antihistaminikum, Hydrokortison und/oder Paracetamol zur Verhinderung leichter und vorübergehender Zwischenfälle vorbehandelt werden.

Die in Zusammenhang mit einer subkutanen Behandlung mit Infliximab berichteten lokalen Reaktionen an der Injektionsstelle waren vorwiegend von leichter bis mittelschwerer Natur und beinhalteten unter anderem die folgenden, auf die Injektionsstelle beschränkten Reaktionen: Erythem, Schmerzen, Pruritus, Schwellung, Gewebeverhärtung, Bluterguss, Hämatom, Ödem, Kältegefühl, Parästhesie, Blutung, Reizung, Ausschlag, Ulkus, Urtikaria, Bläschen an der Verabreichungsstelle und Wundschorf. Die meisten dieser Reaktionen können unmittelbar oder innerhalb von 24 Stunden nach subkutaner Injektion auftreten. Die meisten dieser Reaktionen klangen ohne jede Behandlung spontan ab.

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

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

Infektionen

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

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

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

Es ist zu beachten, dass die Blockade des TNF_{α} die Symptome einer Infektion wie z. B. Fieber maskieren kann. Das frühzeitige Erkennen atypischer klinischer Manifestationen schwerer Infektionen und typischer klinischer Manifestation seltener und ungewöhnlicher Infektionen ist entscheidend, um Verzögerungen der Diagnosestellung und Behandlung zu verringern.

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

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

Patienten, die während einer Behandlung mit Infliximab eine neue Infektion entwickeln, sollen engmaschig überwacht und vollständig diagnostisch beurteilt werden. Die Gabe von Infliximab soll unterbrochen werden, wenn ein Patient eine neue schwere Infektion oder Sepsis entwickelt und es ist eine geeignete antimikrobielle oder antifun-

gale Therapie einzuleiten, bis die Infektion unter Kontrolle ist.

Tuberkulose

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

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

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

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

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

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

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

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

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

Invasive Pilzinfektionen

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

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

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

Morbus Crohn mit Fistelbildung

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

Hepatitis-B (HBV)-Reaktivierung

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

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

Hepatobiliäre Ereignisse

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

Gleichzeitige Anwendung eines TNF-alpha-Inhibitors und Anakinra

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

Gleichzeitige Anwendung eines TNF-alpha-Inhibitors und Abatacept

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

Gleichzeitige Anwendung mit anderen biologischen Arzneimitteln

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

Wechsel zwischen biologischen DMARDs

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

Impfungen

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

In einer Subgruppe von 90 erwachsenen Patienten mit rheumatoider Arthritis aus der ASPIRE-Studie zeigte ein ähnlich hoher Anteil der Patienten in jeder Behandlungsgruppe (Methotrexat plus: Placebo [n = 17], 3 mg/kg [n = 27] oder 6 mg/kg Infliximab [n = 46]) einen zweifachen, d. h. wirksamen Anstieg der Titer nach Verabreichung eines polyvalenten Pneumokokkenimpfstoffs, was darauf hindeutet, dass Infliximab die T-Zell-unab-

hängige humorale Immunantwort nicht beeinträchtigte. In der Literatur veröffentlichte Studien zu verschiedenen Indikationen (z. B. rheumatoide Arthritis, Psoriasis, Morbus Crohn) legen jedoch nahe, dass während der Behandlung mit TNF-Blockern, einschließlich Infliximab, erhaltene Impfungen mit Nicht-lebend-Impfstoffen eine niedrigere Immunantwort auslösen können als bei Patienten, die keine TNF-Blocker erhalten.

Lebendimpfstoffe/Infektiöse therapeutische Agenzien

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

Exposition von Säuglingen *in utero*

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

Exposition von Säuglingen über die Muttermilch

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

Infektiöse therapeutische Agenzien

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

Autoimmunprozesse

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

Neurologische Ereignisse

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

Maligne und lymphoproliferative Erkrankungen

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

In einer exploratorischen, klinischen Studie zur Beurteilung der Anwendung von Infliximab bei Patienten mit mittelschwerer bis schwerer chronisch-obstruktiver Lungenerkrankung (*chronic obstructive pulmonary disease*, COPD) wurde bei den mit Infliximab behandelten Patienten häufiger über maligne Erkrankungen berichtet als bei Patienten in der Kontrollgruppe. Alle Patienten hatten eine Vorgeschichte als starke Raucher. Vorsicht ist angezeigt für die Behandlung von Patienten mit einem erhöhten Risiko für maligne Erkrankungen infolge starken Rauchens.

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

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

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

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

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

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

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

wicklung von Dysplasien oder eines Kolonkarzinoms hat.

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

Herzinsuffizienz

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

Hämatologische Reaktionen

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

Andere

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

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

Besondere Patientengruppen

Ältere Patienten

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

Natrium- und Sorbitolgehalt

Remsima enthält weniger als 1 mmol (23 mg) Natrium pro ml, d. h. es ist nahezu „natriumfrei“, und 45 mg Sorbitol pro 1 ml (in jeder 120-mg-Dosis).

4.5 Wechselwirkungen mit anderen Arzneimitteln und sonstige Wechselwirkungen

Es wurden keine Studien zur Erfassung von Wechselwirkungen durchgeführt.

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

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

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

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

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

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

4.6 Fertilität, Schwangerschaft und Stillzeit

Frauen im gebärfähigen Alter

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

Schwangerschaft

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

Basierend auf einer Beobachtungsstudie in Nordeuropa wurde ein erhöhtes Risiko (OR; 95 %-KI; p-Wert) für Kaiserschnitt (1,50; 1,14 – 1,96; p = 0,0032), Frühgeburt (1,48; 1,05 – 2,09; p = 0,024), zu geringe Größe für das Gestationsalter (2,79; 1,54 – 5,04; p = 0,0007) und niedriges Geburtsgewicht (2,03; 1,41 – 2,94; p = 0,0002) bei Frauen festgestellt, die während der Schwangerschaft gegenüber Infliximab exponiert waren (mit oder ohne Immunmodulatoren/Corticosteroiden, 270 Schwangerschaften), im Vergleich zu Frauen, die nur Immunmodulatoren und/oder Corticosteroide erhalten hatten (6 460 Schwangerschaften). Der potenzielle Einfluss einer Exposition gegenüber Infliximab und/oder des Schweregrades der zugrunde liegenden Erkrankung hinsichtlich der o. g. Auffälligkeiten ist ungeklärt.

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

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

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

Stillzeit

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

Fertilität

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

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

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

4.8 Nebenwirkungen

Zusammenfassung des Sicherheitsprofils

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

Das Sicherheitsprofil der subkutanen Formulierung von Remsima bei Patienten mit aktiver rheumatoider Arthritis (beurteilt bei 168 Patienten in der Gruppe mit subkutanem Infliximab und 175 Patienten in der Gruppe mit intravenösem Infliximab) bei Patienten mit aktivem Morbus Crohn (beurteilt bei 297 Patienten in der Gruppe mit subkutanem Infliximab, 38 Patienten in der Gruppe mit intravenösem Infliximab und 105 Patienten in der Placebo-Gruppe) und bei Patienten mit aktiver Colitis ulcerosa (beurteilt bei 334 Patienten in der Gruppe mit subkutanem Infliximab, 40 Patienten in der Gruppe mit intravenösem Infliximab und 140 Patienten in der Placebo-Gruppe) war insgesamt mit dem Sicherheitsprofil der intravenösen Formulierung vergleichbar.

Tabellarische Liste der Nebenwirkungen

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

Tabelle 1
Nebenwirkungen in klinischen Studien und aus Erfahrungen nach Markteinführung von Infliximab

Infektionen und parasitäre Erkrankungen	
Sehr häufig:	Virusinfektion (z. B. Influenza, Herpes-Virus-Infektionen, COVID-19*).
Häufig:	Bakterielle Infektionen (z. B. Sepsis, Zellulitis, Abszess).
Gelegentlich:	Tuberkulose, Pilzinfektionen (z. B. Candidose, Onychomykose).
Selten:	Meningitis, Infektionen durch opportunistische Erreger (wie invasive Pilzinfektionen [Pneumocystose, Histoplasmose, Aspergillose, Kokzidioidomykose, Kryptokokkose, Blastomykose], bakterielle Infektionen [atypische mykobakterielle, Listeriose, Salmonellose] und Virusinfektionen [Cytomegalievirus]), parasitäre Infektionen, Reaktivierung einer Hepatitis B.
Nicht bekannt:	Durchbruchinfektion nach Impfung (nach Exposition *in utero* gegenüber Infliximab)**.
Gutartige, bösartige und nicht spezifizierte Neubildungen (einschl. Zysten und Polypen)	
Selten:	Lymphom, Non-Hodgkin-Lymphom, Morbus Hodgkin, Leukämie, Melanom, Zervixkarzinom.
Nicht bekannt:	Hepatosplenale T-Zell-Lymphome (hauptsächlich bei Adoleszenten und jungen erwachsenen Männern mit Morbus Crohn oder Colitis ulcerosa), Merkelzell-Karzinom, Kaposi-Sarkom.
Erkrankungen des Blutes und des Lymphsystems	
Häufig:	Neutropenie, Leukopenie, Anämie, Lymphadenopathie.
Gelegentlich:	Thrombozytopenie, Lymphopenie, Lymphozytose.
Selten:	Agranulozytose (einschließlich bei Säuglingen, die *in utero* gegenüber Infliximab exponiert wurden), thrombotisch-thrombozytopenische Purpura, Panzytopenie, hämolytische Anämie, idiopathische thrombozytopenische Purpura.
Erkrankungen des Immunsystems	
Häufig:	Allergische Reaktionen des Respirationstrakts.
Gelegentlich:	Anaphylaktische Reaktionen, Lupus-ähnliches Syndrom, Serumkrankheit oder Serumkrankheit-ähnliche Reaktionen.
Selten:	Anaphylaktischer Schock, Vaskulitis, Sarkoid-ähnliche Reaktionen.
Stoffwechsel- und Ernährungsstörungen	
Gelegentlich:	Dyslipidämie.
Psychiatrische Erkrankungen	
Häufig:	Depression, Schlaflosigkeit.
Gelegentlich:	Amnesie, Agitation, Verwirrtheit, Somnolenz, Nervosität.
Selten:	Apathie.
Erkrankungen des Nervensystems	
Sehr häufig:	Kopfschmerzen.
Häufig:	Schwindelgefühl/Benommenheit, Hypästhesie, Parästhesie.
Gelegentlich:	Krampfanfälle, Neuropathie.
Selten:	Myelitis transversa, demyelinisierende Erkrankung des Zentralnervensystems (Multiple-Sklerose-artige Erkrankungen und Optikusneuritis), periphere demyelinisierende Erkrankungen (z. B. Guillain-Barré-Syndrom, chronisch-entzündliche demyelinisierende Polyneuropathie und multifokale motorische Neuropathie).
Nicht bekannt:	Apoplektischer Insult in engem zeitlichen Zusammenhang mit der Infusion.

Fortsetzung der Tabelle auf Seite 8

Fortsetzung der Tabelle

Augenerkrankungen	
Häufig:	Konjunktivitis.
Gelegentlich:	Keratitis, periorbitales Ödem, Hordeolum.
Selten:	Endophthalmitis.
Nicht bekannt:	Vorübergehender Sehverlust, der während oder innerhalb von 2 Stunden nach Infusion auftritt.
Herzerkrankungen	
Häufig:	Tachykardie, Herzklopfen.
Gelegentlich:	Herzinsuffizienz (Neuauftreten oder Verschlimmerung einer Herzinsuffizienz), Arrhythmie, Synkope, Bradykardie.
Selten:	Zyanose, Perikarderguss.
Nicht bekannt:	Myokardiale Ischämie/Herzinfarkt.
Gefäßerkrankungen	
Häufig:	Hypotonie, Hypertonie, Ekchymose, Hitzewallungen, Flush.
Gelegentlich:	Periphere Ischämie, Thrombophlebitis, Hämatom.
Selten:	Kreislaufversagen, Petechien, Gefäßspasmus.
Erkrankungen der Atemwege, des Brustraums und Mediastinums	
Sehr häufig:	Infektion des oberen Respirationstrakts, Sinusitis.
Häufig:	Infektion des unteren Respirationstrakts (z. B. Bronchitis, Pneumonie), Dyspnoe, Epistaxis.
Gelegentlich:	Lungenödem, Bronchospasmus, Pleuritis, Pleuraerguss.
Selten:	Interstitielle Lungenerkrankung (einschließlich schnell fortschreitende Erkrankung, Lungenfibrose und Pneumonitis).
Erkrankungen des Gastrointestinaltrakts	
Sehr häufig:	Abdominalschmerzen, Übelkeit.
Häufig:	Gastrointestinalblutung, Diarrhö, Dyspepsie, gastroösophagealer Reflux, Obstipation.
Gelegentlich:	Darmwandperforation, Darmstenose, Divertikulitis, Pankreatitis, Cheilitis.
Leber- und Gallenerkrankungen	
Häufig:	Leberfunktionsstörung, erhöhte Transaminasen.
Gelegentlich:	Hepatitis, Leberzellschaden, Cholezystitis.
Selten:	Autoimmunhepatitis, Ikterus.
Nicht bekannt:	Leberversagen.
Erkrankungen der Haut und des Unterhautgewebes	
Häufig:	Neuauftreten oder Verschlechterung einer Psoriasis, einschließlich pustulöser Formen einer Psoriasis (primär palmar/plantar), Urtikaria, Ausschlag, Pruritus, Hyperhidrose, Hauttrockenheit, Pilzdermatitis, Ekzem, Alopezie.
Gelegentlich:	Blasenbildung, Seborrhö, Rosacea, Hautpapillome, Hyperkeratose, Pigmentanomalie.
Selten:	Toxisch epidermale Nekrolyse, Stevens-Johnson-Syndrom, Erythema multiforme, Furunkulose, lineare blasenbildende IgA-Dermatose (LAD), akute generalisierte exanthematische Pustulose (AGEP), lichenoide Reaktionen.
Nicht bekannt:	Verschlimmerung der Symptome einer Dermatomyositis.
Skelettmuskulatur-, Bindegewebs- und Knochenerkrankungen	
Häufig:	Arthralgie, Myalgie, Rückenschmerzen.
Erkrankungen der Nieren und Harnwege	
Häufig:	Harnwegsinfektion.
Gelegentlich:	Pyelonephritis.
Erkrankungen der Geschlechtsorgane und der Brustdrüse	
Gelegentlich:	Vaginitis.
Allgemeine Erkrankungen und Beschwerden am Verabreichungsort	
Sehr häufig:	Reaktion im Zusammenhang mit einer Infusion, Schmerzen.
Häufig:	Brustkorbschmerzen, Ermüdung/Fatigue, Fieber, Reaktion an der Injektionsstelle, Frösteln, Ödem.
Gelegentlich:	Verzögerte Wundheilung.
Selten:	Granulomatöse Läsion.
Untersuchungen	
Gelegentlich:	Autoantikörper positiv, Gewicht erhöht[1].
Selten:	Komplementfaktor anomal
Verletzung, Vergiftung und durch Eingriffe bedingte Komplikationen	
Nicht bekannt:	Komplikation nach einem Eingriff (einschließlich infektiöser und nicht-infektiöser Komplikationen)

* COVID-19 wurde bei subkutaner Anwendung von Remsima beobachtet

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

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

Beschreibung ausgewählter Nebenwirkungen

Systemische Injektionsreaktion und lokale Reaktion an der Injektionsstelle bei erwachsenen Patienten, denen Remsima in der subkutanen Formulierung verabreicht wurde

Das Sicherheitsprofil der subkutanen Formulierung von Remsima in Kombination mit Methotrexat wurde in einer Parallelgruppenstudie der Phase I/III bei Patienten mit aktiver rheumatoider Arthritis beurteilt. Die Sicherheitspopulation bestand aus 168 Patienten in der Gruppe mit subkutanem Remsima und 175 Patienten in der Gruppe mit intravenösem Remsima. Für weitere Einzelheiten zur Studie siehe Abschnitt 5.1.

Die Inzidenzrate systemischer Injektionsreaktionen (z. B. Ausschlag, Pruritus, Erröten und Ödem) betrug in der Gruppe mit subkutanem Remsima (ab Woche 6) 1,2 Patienten pro 100 Patientenjahre und 2,1 Patienten pro 100 Patientenjahre in der Gruppe mit intravenösem Remsima, die (ab Woche 30) auf die subkutane Anwendung von Remsima umgestellt wurde. Alle systemischen Injektionsreaktionen waren leichter bis mittelschwerer Natur.

Die Inzidenzrate lokaler Reaktionen an der Injektionsstelle (z. B. Erythem an der Injektionsstelle, Schmerzen, Pruritus und Schwellung) betrug in der Gruppe mit subkutanem Remsima (ab Woche 6) 17,6 Patienten pro 100 Patientenjahre und 21,4 Patienten pro 100 Patientenjahre in der Gruppe mit intravenösem Remsima, die (ab Woche 30) auf die subkutane Anwendung von Remsima umgestellt wurde. Die meisten Reaktionen waren leichter bis mittelschwerer Natur und klangen innerhalb eines Tages ohne jede Behandlung spontan ab.

In der integrierten Analyse einer Phase-I-Studie bei Patienten mit aktivem Morbus Crohn und aktiver Colitis ulcerosa, einer Phase-III-Studie bei Patienten mit aktivem Morbus Crohn und einer Phase-III-Studie bei Patienten mit aktiver Colitis ulcerosa, bestand die Sicherheitspopulation aus 631 Patienten in der Gruppe mit subkutanem Remsima (297 Patienten mit aktivem Morbus Crohn und 334 Patienten mit aktiver Colitis ulcerosa) und 245 Patienten in der Placebogruppe (105 Patienten mit aktivem Morbus Crohn und 140 Patienten mit aktiver Colitis ulcerosa). Für weitere Einzelheiten zur Studie siehe Abschnitt 5.1.

Die Inzidenzrate systemischer Injektionsreaktionen (z. B. Übelkeit und Schwindel) betrug in der Gruppe mit subkutanem Remsima 3,56 Patienten pro 100 Patientenjahre.

Die Inzidenzrate lokaler Reaktionen an der Injektionsstelle (z. B. Erythem an der Injektionsstelle, Schmerzen, Pruritus und Bluterguss) betrug in der Gruppe mit subkutanem Remsima 8,68 Patienten pro 100 Patientenjahre. Die meisten dieser Reaktionen waren leichter bis mittelschwerer Natur und klangen meist innerhalb weniger Tage ohne jede Behandlung spontan ab.

Erfahrungen nach Markteinführung zeigen Fälle von Anaphylaxie-ähnlichen Reaktionen einschließlich laryngeale/pharyngeale Ödeme und schwere Bronchospasmen sowie Krampfanfälle, die mit der intravenösen Gabe von Infliximab assoziiert waren (siehe Abschnitt 4.4). Über Fälle von vorübergehendem Sehverlust wurde berichtet, die während oder innerhalb von zwei Stunden nach der Infliximab-Infusion auftraten. Ereignisse (in einigen Fällen mit tödlichem Verlauf) von myokardialer Ischämie/Herzinfarkt und Arrhythmien wurden berichtet, einige davon in engem zeitlichen Zusammenhang mit der Infusion von Infliximab; Fälle von apoplektischem Insult in engem zeitlichen Zusammenhang mit der Infusion von Infliximab wurden ebenfalls berichtet.

Verzögerte Überempfindlichkeit

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

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

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

Immunogenität

Intravenöse Formulierung

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

Da Immunogenitätsanalysen assayspezifisch sind, kann ein Vergleich der in diesem Abschnitt berichteten Inzidenz von Antikörpern gegen Infliximab mit der Antikörperinzidenz in anderen Studien irreführend sein.

Subkutane Formulierung

Bei Patienten mit rheumatoider Arthritis, die die Erhaltungstherapie erhielten, war die Inzidenz von Anti-Infliximab-Antikörpern nach subkutanem Infliximab nachweislich nicht höher als nach intravenösem Infliximab. Zudem wurde kein signifikanter Einfluss der Anti-Infliximab-Antikörper auf die Wirksamkeit (bestimmt anhand des *Disease Activity Score* für 28 Gelenke [DAS28] und der 20 Kriterien des *American College of Rheumatology* [ACR20]) und das Sicherheitsprofil festgestellt.

Bei Patienten mit Morbus Crohn und Colitis ulcerosa, die die Erhaltungstherapie erhielten, war die Inzidenz von Anti-Infliximab-Antikörpern nach subkutanem Infliximab nachweislich nicht höher als nach intravenösem Infliximab. Bei Patienten mit Morbus Crohn und Colitis ulcerosa bestand eine Korrelation zwischen Verlust des klinischen Ansprechens und Anti-Infliximab-Antikörpern, wobei die Anti-Infliximab-Antikörper keinen signifikanten Einfluss auf das Sicherheitsprofil hatten.

Infektionen

Tuberkulose und andere bakterielle Infektionen einschließlich Sepsis und Pneumonie, invasive Pilzinfektionen, virale und andere opportunistische Infektionen wurden bei mit Infliximab behandelten Patienten beobachtet. Einige dieser Infektionen hatten einen tödlichen Ausgang; die am häufigsten berichteten opportunistischen Infektionen mit einer Mortalitätsrate > 5 % schließen Pneumocystose, Candidose, Listeriose und Aspergillose ein (siehe Abschnitt 4.4).

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

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

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

Malignome und lymphoproliferative Erkrankungen

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

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

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

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

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

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

Herzinsuffizienz

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

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

Hepatobiliäre Ereignisse

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

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

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

Sonstige besondere Patientengruppen

Ältere Patienten

In klinischen Studien zur rheumatoiden Arthritis traten schwere Infektionen bei Patienten, die mit Infliximab plus Methotrexat behandelt wurden und 65 Jahre oder älter waren, häufiger auf (11,3 %) als bei Patienten, die jünger als 65 Jahre waren (4,6 %).

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

Indikation	Anzahl der Patienten[3]		Mediane Nachbeobachtung (Wo)[4]		≥ 3 × ULN		≥ 5 × ULN	
	Placebo	Infliximab	Placebo	Infliximab	Placebo	Infliximab	Placebo	Infliximab
Rheumatoide Arthritis[1]	375	1 087	58,1	58,3	3,2 %	3,9 %	0,8 %	0,9 %
Morbus Crohn[2]	324	1 034	53,7	54,0	2,2 %	4,9 %	0,0 %	1,5 %
Colitis ulcerosa	242	482	30,1	30,8	1,2 %	2,5 %	0,4 %	0,6 %
Ankylosierende Spondylitis	76	275	24,1	101,9	0,0 %	9,5 %	0,0 %	3,6 %
Psoriasis-Arthritis	98	191	18,1	39,1	0,0 %	6,8 %	0,0 %	2,1 %
Plaque-Psoriasis	281	1 175	16,1	50,1	0,4 %	7,7 %	0,0 %	3,4 %

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

Bei Patienten, die nur Methotrexat erhielten, betrug die Häufigkeit von schweren Infektionen 5,2 % bei Patienten, die 65 Jahre oder älter waren, im Vergleich zu 2,7 % bei Patienten, die jünger als 65 Jahre waren (siehe Abschnitt 4.4).

Meldung des Verdachts auf Nebenwirkungen

Die Meldung des Verdachts auf Nebenwirkungen nach der Zulassung ist von großer Wichtigkeit. Sie ermöglicht eine kontinuierliche Überwachung des Nutzen-Risiko-Verhältnisses des Arzneimittels. Angehörige von Gesundheitsberufen sind aufgefordert, jeden Verdachtsfall einer Nebenwirkung dem Bundesinstitut für Impfstoffe und biomedizinische Arzneimittel, Paul-Ehrlich-Institut, Paul-Ehrlich-Str. 51–59, 63225 Langen, Tel: +49 6103 77 0, Fax: +49 6103 77 1234, Website: www.pei.de, anzuzeigen.

4.9 Überdosierung

Intravenöse Einzeldosen von bis zu 20 mg/kg und wiederholte Dosen der subkutanen Formulierung von Remsima von bis zu 240 mg wurden ohne toxische Wirkungen verabreicht. Es gibt keine spezifische Behandlung bei einer Überdosierung von Remsima. Im Fall einer Überdosierung soll der Patient symptomatisch behandelt werden und bei Bedarf unterstützende Maßnahmen erhalten.

5. PHARMAKOLOGISCHE EIGENSCHAFTEN

5.1 Pharmakodynamische Eigenschaften

Pharmakotherapeutische Gruppe: Immunsuppressiva, Tumornekrosefaktor-alpha-(TNF_α)-Inhibitoren, ATC-Code: L04AB02.

Remsima ist ein biologisch/biotechnologisch hergestelltes Arzneimittel, das im Wesentlichen einem bereits zugelassenen Arzneimittel gleicht. Ausführliche Informationen sind auf den Internetseiten der Europäischen Arzneimittel-Agentur https://www.ema.europa.eu verfügbar.

Wirkmechanismus

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

Pharmakodynamische Wirkungen

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

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

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

Klinische Wirksamkeit und Sicherheit

Rheumatoide Arthritis bei Erwachsenen

Intravenöse Formulierung

Die Wirksamkeit der intravenösen Formulierung von Infliximab wurde in zwei multizentrischen, randomisierten, doppelblinden zulassungsrelevanten Studien geprüft: ATTRACT und ASPIRE. In beiden Studien war eine Begleitmedikation mit stabilen Dosen von Folsäure, oralen Corticosteroiden (≤ 10 mg/Tag) und/oder nichtsteroidalen Antiphlogistika (*non-steroidal antiinflammatory drugs*, NSAIDs) zulässig.

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

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

Die Ergebnisse der Woche 54 (ACR20, modifizierter van-der-Heijde-Sharp-Gesamtscore und HAQ) sind in Tabelle 3 auf Seite 12 dargestellt. Ein höhergradiges klinisches Ansprechen (ACR50 und ACR70) im Vergleich zur alleinigen Gabe von Methotrexat wurde in den Wochen 30 und 54 in allen mit Infliximab behandelten Gruppen beobachtet.

Eine Reduktion der Progressionsrate der Gelenkschäden (Erosionen und Verschmälerung des Gelenkspalts) wurde in allen mit Infliximab behandelten Gruppen nach 54 Wochen festgestellt (Tabelle 3 auf Seite 12).

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

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

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

[a] Kontrolle = Alle Patienten hatten eine aktive RA trotz Behandlung mit stabilen Methotrexat-Dosen über 6 Monate vor Einschluss in die Studie und sollten während des gesamten Verlaufs der Studie auf stabilen Dosen gehalten werden. Eine Begleitmedikation mit stabilen Dosen von oralen Corticosteroiden (≤ 10 mg/Tag) und/oder NSAID war zulässig. Zusätzlich wurde den Patienten Folsäure gegeben.
[b] Alle Verabreichungen von Infliximab in Kombination mit Methotrexat und Folsäure sowie teilweise mit Corticosteroiden und/oder NSAID
[c] p < 0,001 für jede Infliximab-Behandlungsgruppe vs. Kontrolle
[d] Höhere Werte zeigen größere Gelenkschäden an.
[e] HAQ = *Health Assessment Questionnaire*; höhere Werte zeigen eine geringere Einschränkung an.

allein mit Methotrexat behandelten Gruppe nicht quantifiziert werden.

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

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

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

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

Subkutane Formulierung
Die Wirksamkeit von subkutanem Infliximab bei Patienten mit rheumatoider Arthritis wurde in einer aus zwei Teilen bestehenden randomisierten zulassungsrelevanten Studie mit Parallelgruppendesign der Phase I/III geprüft: Teil 1 diente zur Bestimmung der optimalen Dosis von subkutanem Infliximab und Teil 2 zum Nachweis der Nicht-Unterlegenheit hinsichtlich der Wirksamkeit von subkutanem Infliximab im Vergleich zur Behand-

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

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

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

lung mit intravenösem Infliximab in einem doppeltverblindeten Design.

In Teil 2 dieser Studie wurden 357 Patienten eingeschlossen, denen 2 Dosen Remsima 3 mg/kg intravenös in den Wochen 0 und 2 verabreicht werden sollen. 167 von diesen Patienten wurde randomisiert 120 mg subkutanes Remsima in Woche 6 und alle zwei Wochen bis Woche 54 zugewiesen. Des Weiteren wurde 176 Patienten randomisiert 3 mg/kg intravenöses Remsima in den Wochen 6, 14 und 22 zugewiesen. In Woche 30 wurden diese 176 Patienten auf Remsima 120 mg subkutan einmal alle 2 Wochen bis Woche 54 umgestellt. Methotrexat wurde begleitend gegeben.

Der primäre Endpunkt der Studie war der Behandlungsunterschied der Veränderung im DAS28 (CRP) in Woche 22 gegenüber der Baseline. Der geschätzte Behandlungsunterschied betrug 0,27 mit einer entsprechenden unteren Grenze des zweiseitigen 95 %-Konfidenzintervalls [KI] von 0,02 (95 %-KI: 0,02; 0,52), was größer als die vorab festgelegte Nicht-Unterlegenheitsgrenze von –0,6 war und auf die Nicht-Unterlegenheit der subkutanen Formulierung von Remsima gegenüber der intravenösen Formulierung von Remsima hinweist.

Die Analyse weiterer Wirksamkeitsendpunkte zeigte, dass das Wirksamkeitsprofil der subkutanen Formulierung von Remsima im Vergleich zur intravenösen Formulierung von Remsima bei Patienten mit RA hinsichtlich der anhand des DAS28- (CRP und BSG) und des ACR-Ansprechens gemessenen Krankheitsaktivität im Allgemeinen bis in Woche 54 vergleichbar war. Die mittleren Werte für DAS28 (CRP) und DAS28 (BSG) verringerten sich in jedem Behandlungsarm zu jedem Zeitpunkt bis Woche 54 gegenüber Baseline schrittweise (siehe Tabelle 5 bzw. Tabelle 6).

Es liegen keine klinischen Studien vor zur subkutanen Anwendung von Remsima 120 mg ohne intravenöse Induktion von Infliximab bei Patienten mit rheumatoider Arthritis.
Populationspharmakokinetische und pharmakokinetische/pharmakodynamische Modellierungen und Simulationen sagen jedoch eine vergleichbare Infliximab-Exposition (AUC über 8 Wochen) und Wirksamkeit (DAS28- und ACR20-Ansprechen) ab Woche 6 bei Patienten mit rheumatoider Arthritis voraus, die mit Remsima 120 mg ohne intravenöse Infliximab-Induktion behandelt wurden, im Vergleich zur intravenösen Verabreichung von Remsima 3 mg/kg in den Wochen 0, 2 und 6 und anschließend alle 8 Wochen.

Morbus Crohn bei Erwachsenen

Intravenöse Formulierung

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

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

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

Tabelle 5
Mittelwert (SD) der tatsächlichen DAS28-Werte (CRP und BSG)

	DAS28 (CRP)		DAS28 (BSG)	
Termin	**Remsima i. v. 3 mg/kg[b] (n = 174)**	**Remsima s. c. 120 mg (n = 165)**	**Remsima i. v. 3 mg/kg[b] (n = 174)**	**Remsima s. c. 120 mg (n = 165)**
Baseline	5,9 (0,8)	6,0 (0,8)	6,6 (0,8)	6,7 (0,8)
Woche 6	4,1 (1,2)	4,0 (1,2)	4,8 (1,3)	4,6 (1,2)
Woche 22	3,5 (1,2)[a]	3,3 (1,1)[a]	4,1 (1,3)	4,0 (1,1)
Woche 54	2,9 (1,2)[b]	2,8 (1,1)	3,4 (1,3)[b]	3,4 (1,2)

[a] Das zweiseitige 95 %-KI für den Unterschied der mittleren Veränderung gegenüber Baseline des DAS28 (CRP) in Woche 22 lag deutlich oberhalb der vorab definierten Nicht-Unterlegenheitsgrenze von –0,6.
[b] In Woche 30 erfolgte die Umstellung von Remsima i. v. auf Remsima s. c.

Tabelle 6
Anteil der Patienten, die ein klinisches Ansprechen gemäß den ACR-Kriterien erreichten

	ACR20		ACR50		ACR70	
Termin	**Remsima i. v. 3 mg/kg[b] (n = 174)**	**Remsima s. c. 120 mg (n = 165)**	**Remsima i. v. 3 mg/kg[b] (n = 174)**	**Remsima s. c. 120 mg (n = 165)**	**Remsima i. v. 3 mg/kg[b] (n = 174)**	**Remsima s. c. 120 mg (n = 165)**
Woche 6	103 (59,2 %)	107 (64,8 %)	45 (25,9 %)	47 (28,5 %)	18 (10,3 %)	19 (11,5 %)
Woche 22	137 (78,7 %)	139 (84,2 %)	90 (51,7 %)	85 (51,5 %)	49 (28,2 %)	46 (27,9 %)
Woche 54	125 (71,8 %)[a]	132 (80,0 %)	101 (58,0 %)[a]	108 (65,5 %)	68 (39,1 %)[a]	77 (46,7 %)

[a] In Woche 30 erfolgte die Umstellung von Remsima i. v. auf Remsima s. c.

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

Von den 573 randomisierten Patienten zeigten 335 (58 %) ein klinisches Ansprechen in Woche 2. Diese Patienten wurden als Woche-2-Responder eingestuft und in die primäre Analyse mit einbezogen (siehe Tabelle 7 auf Seite 14). Bei den als Woche-2-Non-Responder eingestuften Patienten zeigten 32 % (26/81) der Placebo-Erhaltungsgruppe und 42 % (68/163) der Infliximabgruppe ein klinisches Ansprechen in Woche 6. Im weiteren Verlauf zeigte sich kein Unterschied zwischen den Gruppen bezüglich der Spät-Responder.

Zusätzliche primäre Endpunkte waren der Anteil an Patienten in klinischer Remission

(CDAI < 150) in Woche 30 und der Zeitraum bis zum Verlust des Ansprechens bis Woche 54. Eine Reduktion der Corticoiddosis war ab Woche 6 zulässig.

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

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

In einer randomisierten, doppelblinden, aktiven Vergleichsstudie (SONIC) wurde Infliximab mit oder ohne AZA bei 508 erwachsenen Patienten mit mäßig- bis schwergradig aktivem Morbus Crohn (Morbus-Crohn-Aktivitätsindex (CDAI) ≥ 220 ≤ 450), die Biologika- und Immunsuppressiva-naiv waren und eine mediane Erkrankungsdauer von 2,3 Jahren hatten, geprüft. Vor Studienbeginn erhielten 27,4 % der Patienten systemische Corticosteroide, 14,2 % der Patienten Budesonid und 54,3 % Patienten 5-ASA-Präparate. Die Patienten wurden auf eine AZA-Monotherapie, Infliximab-Monotherapie oder Infliximab-AZA-Kombinationstherapie randomisiert. Infliximab wurde in einer Dosis von 5 mg/kg in den Wochen 0, 2, 6 und dann alle 8 Wochen verabreicht. AZA wurde in einer täglichen Dosis von 2,5 mg/kg verabreicht.

Der primäre Endpunkt der Studie war die corticosteroidfreie klinische Remission in Woche 26. Diese war als der Anteil an Patienten mit klinischer Remission (CDAI < 150) definiert, welcher mindestens 3 Wochen keine systemischen oralen Corticosteroide (Prednison oder Äquivalent) oder Budesonid, in einer täglichen Dosis von > 6 mg, eingenommen hatte. Die Ergebnisse sind in Tabelle 8 dargestellt. Der Anteil an Patienten mit einer Heilung der Schleimhaut in Woche 26 war signifikant größer in der Infliximab-AZA-Kombinationsgruppe (43,9 %, p < 0,001) und in der Infliximab-Monotherapiegruppe (30,1 %, p = 0,023) als in der AZA-Monotherapiegruppe (16,5 %).

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

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

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

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

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

Die Woche-14-Responder (195/282) wurden bezüglich des primären Endpunktes, der Zeit von Randomisierung bis zum Verlust des Ansprechens, hin untersucht (siehe Tabelle 9 auf Seite 15). Eine Reduktion der Corticosteroiddosis war nach Woche 6 zulässig.

Tabelle 7
Einflüsse auf Ansprech- und Remissionsraten, Daten aus ACCENT I (Woche-2-Responder)

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

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

Tabelle 8
Prozent der Patienten mit corticosteroidfreier klinischer Remission in Woche 26, SONIC

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

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

Tabelle 9
Einflüsse auf die Ansprechrate, Daten aus ACCENT II (Woche-14-Responder)

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

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

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

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

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

Subkutane Formulierung
Die Wirksamkeit von subkutanem Infliximab bei der Behandlung von Patienten mit aktivem Morbus Crohn und aktiver Colitis ulcerosa wurde in einer offenen, randomisierten Studie im Parallelgruppendesign der Phase I beurteilt. Diese Studie besteht aus zwei Teilen: Teil 1 diente zur Bestimmung der optimalen Dosis von subkutanem Infliximab und Teil 2 zum Nachweis der Nicht-Unterlegenheit hinsichtlich der PK von subkutanem Infliximab im Vergleich zur Behandlung mit intravenösem Infliximab.

In Teil 1 dieser Studie wurden 45 Patienten mit aktivem Morbus Crohn eingeschlossen, denen 2 Dosen Remsima 5 mg/kg intravenös in den Wochen 0 und 2 verabreicht wurden. Anschließend wurden 44 von diesen Patienten in vier Kohorten randomisiert und sie erhielten entweder Remsima 5 mg/kg intravenös (n = 13) in Woche 6 und dann alle 8 Wochen bis Woche 54, oder 120 mg Remsima subkutan (n = 11), 180 mg Remsima subkutan (n = 12) oder 240 mg Remsima subkutan (n = 8) in Woche 6 und dann alle 2 Wochen bis Woche 54.

In Teil 2 dieser Studie wurden von den 136 Patienten (57 Patienten mit aktivem Morbus Crohn und 79 Patienten mit aktiver Colitis ulcerosa), die in den Teil mit der Verabreichung von 2 Dosen Remsima 5 mg/kg intravenös in den Wochen 0 und 2 aufgenommen wurden, 66 Patienten (28 Patienten mit aktivem Morbus Crohn und 38 Patienten mit aktiver Colitis ulcerosa) randomisiert 120/240 mg subkutanem Remsima in Woche 6 und dann alle 2 Wochen bis Woche 54 zugewiesen, während 65 Patienten (25 Patienten mit aktivem Morbus Crohn und 40 Patienten mit aktiver Colitis ulcerosa) randomisiert der Verabreichung von Remsima 5 mg/kg intravenös in den Wochen 6, 14 und 22 zugewiesen und anschließend in Woche 30 auf die Behandlung mit 120/240 mg der subkutanen Formulierung von Remsima alle 2 Wochen bis zu Woche 54 umgestellt wurden. Die Dosierung der subkutanen Formulierung von 120/240 mg Remsima wurde basierend auf dem Körpergewicht des Patienten bestimmt. Für Patienten, die Remsima subkutan erhielten, galt das Körpergewicht von Woche 6 und für Patienten, die auf die subkutane Formulierung von Remsima umgestellt wurden (120 mg subkutanes Remsima für Patienten mit < 80 kg; 240 mg für Patienten mit ≥ 80 kg), galt das Körpergewicht von Woche 30.

Bei Patienten mit aktivem Morbus Crohn waren die deskriptiven Wirksamkeitsergebnisse nach der Verabreichung der subkutanen Formulierung von 120 mg Remsima hinsichtlich des klinischen Ansprechens (CDAI-70-Ansprechen, definiert als eine Verringerung des CDAI um ≥ 70 Punkte, und CDAI-100-Ansprechen, definiert als ≥ 100 Punkte gegenüber der Baseline), der klinischen Remission (definiert als ein absoluter CDAI-Score von < 150 Punkten) und der endoskopischen Untersuchungen (endoskopisches Ansprechen, definiert als Verringerung des Gesamtwerts des vereinfachten endoskopischen Aktivitätsscores für Morbus Crohn (*Simplified Endoscopic Activity Score for Crohn's Disease*, SES-CD) um ≥ 50 % gegenüber dem Baseline-Score, und endoskopische Remission, definiert als ein absoluter SES-CD-Score von ≤ 2 Punkten) im Allgemeinen vergleichbar mit der intravenösen Formulierung von 5 mg/kg Remsima.

Die Wirksamkeit von subkutan verabreichtem Infliximab bei Patienten mit aktivem Morbus Crohn wurde auch in einer randomisierten, doppelblinden, placebokontrollierten klinischen Studie mit 343 erwachsenen Patienten mit mäßig bis schwergradig aktivem Morbus Crohn (CDAI von 220 bis 450 Punkten) mit unzureichendem Ansprechen auf konventionelle Behandlungen untersucht (LIBERTY CD). Eine begleitende Behandlung mit stabilen Dosen von Aminosalicylaten, Corticosteroiden, Antibiotika und/oder Immunsuppressiva war erlaubt. Die Corticosteroid-Dosis wurde nach Woche 10 ausgeschlichen. Patienten, die an Woche 10 nach drei intravenösen Infusionen Infliximab 5 mg/kg in Woche 0, Woche 2 und Woche 6 auf ein CDAI-100-Ansprechen klassifiziert wurden, wurden randomisiert, um danach von Woche 10 bis Woche 54 alle 2 Wochen eine Injektion von entweder subkutanem Infliximab 120 mg oder Placebo zu erhalten.

Die koprimären Endpunkte waren klinische Remission (basierend of dem CDAI) und endoskopisches Ansprechen in Woche 54. Klinische Remission wurde definiert als ein absoluter CDAI-Score von < 150 Punkten und endoskopisches Ansprechen wurde definiert als Verringerung des SES-CD-Scores um ≥ 50 % gegenüber dem Baseline-Score. Die wichtigsten sekundären Endpunkte waren das CDAI-100-Ansprechen und die endoskopische Remission in Woche 54.

In der LIBERTY-CD-Studie erreichten Patienten, die mit der empfohlenen Dosis (120 mg alle 2 Wochen) subkutanem Infliximab behandelt wurden, im Vergleich zu Placebo häufiger eine klinische Remission (basierend auf CDAI), ein endoskopisches Ansprechen, ein CDAI-100-Ansprechen und eine endoskopische Remission (siehe Tabelle 10 auf Seite 16).

In der LIBERTY-CD-Studie wurde Patienten, die in der Gruppe mit subkutanem Infliximab 120 mg und der Placebogruppe ein anfängliches Ansprechen zeigten, aber dann einen Verlust des Ansprechens hatten, ab Woche 22 eine Dosisanpassung auf subkutanes Infliximab 240 mg erlaubt. Ein Verlust des Ansprechens war definiert als eine Zunahme des CDAI-Scores um ≥ 100 Punkte in Woche 10 mit einem Gesamtscore von ≥ 220. Unter den Patienten, die bis Woche 10 ein Ansprechen auf intravenöses Infliximab zeigten, die Kriterien für den Verlust des Ansprechens bis oder nach Woche 22 erfüllten und eine Dosissteigerung auf subkutanes Infliximab 240 mg erhielten, erreichten 21/34 (61,8 %) wieder ein CDAI-100-Ansprechen bis Woche 54. Ein spontanes Wiedererlangen des Ansprechens ohne Dosisanpassung trat in beiden Gruppen (subkutanes Infliximab 120 mg und Placebo) bei je 1 von 7 Patienten auf. Unter Einschluss einer offenen Verlängerungsphase der LIBERTY-CD-Studie erhielten insgesamt 73 Patienten Infliximab 240 mg als Erhaltungstherapie über mindestens 44 Wochen ohne bedeutsame zusätzliche Sicherheitsbefunde im Vergleich zur 120-mg-Dosis.

In der LIBERTY-CD-Studie wurde die Auswirkung der Anwendung von Immunsuppressiva (Azathioprin, 6-Mercaptopurin und Methotrexat) auf die Wirksamkeit bewertet.

Bei den primären und sekundären Wirksamkeitsendpunkten bestand kein signifikanter Unterschied zwischen den Patienten mit und jenen ohne Immunsuppressiva.

Colitis ulcerosa bei Erwachsenen

Intravenöse Formulierung

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

Siehe Tabelle 11.

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

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

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

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

Die Reduktion der Inzidenz von Kolektomien wurde auch in einer anderen randomisierten Doppelblindstudie (C0168Y06) bei stationären Patienten (n = 45) mit mittelschwerer bis schwerer aktiver Colitis ulcerosa untersucht, die nicht auf intravenöse Corticosteroide ansprachen und daher ein erhöhtes Risiko für eine Kolektomie hatten. Bei Patienten, die eine Einzeldosis von 5 mg/kg Infliximab er-

Tabelle 10
Klinische Remission, endoskopisches Ansprechen, CDAI-100-Ansprechen und endoskopische Remission in der Studie LIBERTY-CD

Endpunkt[a]	Infliximab s. c. 120 mg (n = 231)	Placebo (n = 112)	Behandlungsunterschied und 95 %-KI
Klinische Remission (CDAI-basiert) in Woche 54[b]	62,3 %	32,1 %	32,1 % (20,9, 42,1)
Endoskopisches Ansprechen in Woche 54[c]	51,1 %	17,9 %	34,6 % (24,1, 43,5)
CDAI-100-Ansprechen in Woche 54[d]	65,8 %	38,4 %	28,9 % (17,7, 39,2)
Endoskopische Remission in Woche 54[e]	34,6 %	10,7 %	24,9 % (15,4, 32,8)

[a] Patienten, die zwischen Woche 22 und Woche 54 einen Verlust des Ansprechens zeigten, durften im Infliximab- und im Placebo-Arm auf 240 mg subkutanes Infliximab wechseln. Die Patienten, die wechselten, werden als Non-Responder eingestuft.
[b] Definiert als absoluter CDAI-Score von < 150 Punkten.
[c] Definiert als Verringerung des SES-CD-Scores um ≥ 50 % gegenüber dem Baseline-Score.
[d] Definiert als Verringerung des CDAI-Scores um 100 oder mehr Punkte gegenüber dem Baseline-Score.
[e] Definiert als absoluter SES-CD-Score von ≤ 4 und einer Verringerung um mindestens 2 Punkte gegenüber dem Baseline-Score ohne einen Sub-Score von > 1.

Tabelle 11
Ergebnisse zum klinischen Ansprechen, zur klinischen Remission und Mukosaheilung in Woche 8 und 30.
Kombinierte Daten von ACT 1 und 2

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

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

hielten, kam es innerhalb von 3 Monaten nach Infusion der Prüfmedikation zu signifikant weniger Kolektomien als bei Patienten, die Placebo erhielten (29,2 % versus 66,7 %, p = 0,017).

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

Subkutane Formulierung
Die Wirksamkeit von subkutanem Infliximab bei der Behandlung von Patienten mit aktiver Colitis ulcerosa wurde in Teil 2 einer offenen, randomisierten Studie im Parallelgruppendesign der Phase I beurteilt. Für weitere Einzelheiten zur Studie siehe Abschnitt 5.1 zu Morbus Crohn und der subkutanen Formulierung.

Bei Patienten mit aktiver Colitis ulcerosa waren die deskriptiven Wirksamkeitsergebnisse nach der Verabreichung der subkutanen Formulierung von 120 mg Remsima hinsichtlich des klinischen Ansprechens (definiert als eine Verringerung des Mayo-Gesamtscores um mindestens 3 Punkte und mindestens 30 % gegenüber der Baseline oder eine Verringerung des partiellen Mayo-Scores um mindestens 2 Punkte gegenüber der Baseline; mit einer einhergehenden Verringerung des Subscores für rektale Blutungen um mindestens 1 Punkt oder ein absoluter Subscore für rektale Blutungen von 0 oder 1), der klinischen Remission (definiert als ein Mayo-Gesamtscore von ≤ 2 Punkten, wobei kein einzelner Subscore mehr als 1 Punkt betragen darf, oder ein partieller Mayo-Score von ≤ 1 Punkt) und der Mukosaheilung (definiert als ein absoluter endoskopischer Subscore von 0 oder 1 im Mayo-Score-System) im Allgemeinen vergleichbar mit der intravenösen Formulierung von 5 mg/kg Remsima.

Ankylosierende Spondylitis bei Erwachsenen

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

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

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

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

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

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

Psoriasis-Arthritis bei Erwachsenen

Intravenöse Formulierung
Die Wirksamkeit und Verträglichkeit von Infliximab als intravenöse Formulierung wurde in zwei multizentrischen, Placebo-kontrollierten Doppelblindstudien bei Patienten mit aktiver Psoriasis-Arthritis bestimmt.

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

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

Die wichtigsten Ergebnisse zur Wirksamkeit für IMPACT und IMPACT 2 sind in Tabelle 12 auf Seite 18 dargestellt.

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

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

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

Psoriasis bei Erwachsenen

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

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

Tabelle 12
Wirkung auf ACR und PASI in IMPACT und IMPACT 2

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

* ITT-Analyse: Patienten mit fehlenden Daten als Non-Responder eingestuft.
[a] Die Daten der Woche 98 für IMPACT schließen kombinierte Placebo-Crossover- und Infliximab-Patienten ein, die mit der Open-Label-Verlängerung begonnen haben.
[b] Basierend auf Patienten mit anfänglichem PASI ≥ 2,5 für IMPACT und Patienten mit ≥ 3 % BSA anfänglich von Psoriasis betroffener Haut in IMPACT 2.
** PASI-75-Ansprechen für IMPACT nicht angeführt, da n zu klein war; p < 0,001 für Infliximab vs. Placebo in Woche 24 für IMPACT 2.

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

In der EXPRESS-Studie wurde die Wirksamkeit der Induktions- und Erhaltungstherapie mit Infliximab bei 378 Patienten mit einer Psoriasis vom Plaque-Typ ermittelt. Die Patienten erhielten in den Wochen 0, 2 und 6 eine Infusion mit Infliximab 5 mg/kg oder Placebo und danach eine Erhaltungstherapie im Abstand von 8 Wochen bis Woche 22 in der Placebo-Gruppe bzw. bis Woche 46 in der Infliximab-Gruppe. In Woche 24 wechselten die Patienten aus der Placebo-Gruppe zur Induktionstherapie mit Infliximab (5 mg/kg), gefolgt von einer Erhaltungstherapie mit Infliximab (5 mg/kg). Die Nagel-Psoriasis wurde nach dem *Nail Psoriasis Severity Index* (NAPSI) bewertet. 71,4 % der Patienten hatten zuvor eine Therapie mit PUVA, Methotrexat, Ciclosporin oder Acitretin erhalten, wobei diese nicht notwendigerweise therapieresistent waren. Die wichtigsten Ergebnisse sind in Tabelle 13 dargestellt. Bei den mit Infliximab behandelten Patienten zeigten sich signifikante PASI-50-Verbesserungen bei der ersten Studienvisite (Woche 2) und PASI-75-Verbesserungen bei der zweiten Studienvisite (Woche 6). In der Untergruppe der Patienten, die zuvor systemische Therapien erhalten hatten, war die Wirksamkeit gegenüber der Gesamtpopulation der Studienteilnehmer vergleichbar.

Tabelle 13
Übersicht über das PASI-Ansprechen, das PGA-Ansprechen und den Prozentsatz der Patienten mit abgeheilten Nägeln in den Wochen 10, 24 und 50 (EXPRESS-Studie)

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

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

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

Kinder und Jugendliche

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

5.2 Pharmakokinetische Eigenschaften

Resorption und Verteilung

Einmalige subkutane Injektionen von 120, 180 und 240 mg Infliximab führten zu einem ungefähr dosisproportionalen Anstieg der maximalen Serumkonzentration (C_{max}) sowie der Fläche unter der Konzentrations-Zeit-Kurve (AUC). Das scheinbare Verteilungsvolumen während der Endphase (Mittelwert von 7,3 bis 8,8 Liter) war von der verabreichten Dosis unabhängig.

Nach Einzeldosen von 120, 180 und 240 mg subkutanem Infliximab, die an gesunde Probanden verabreicht wurden, betrugen die mittleren C_{max}-Werte 10,0; 15,1 bzw. 23,1 µg/ml. Für alle Dosen konnte Infliximab anschließend für mindestens 12 Wochen im Serum nachgewiesen werden.

Die anhand eines Populations-PK-Modells geschätzte Bioverfügbarkeit von subkutanem Infliximab betrug 62 % (95 %-KI: 60 % – 64 %).

Nach Verabreichung von 120 mg Infliximab subkutan alle 2 Wochen (ab Woche 6 nach 2 Dosen intravenösem Infliximab in Woche 0 und 2) an Patienten mit aktiver rheumatoider Arthritis, die begleitend mit Methotrexat behandelt wurden, betrug der Median (VK %) des C_{Tal}-Spiegels in Woche 22 (Steady-State) 12,8 µg/ml (80,1 %).

Nach Verabreichung von 120 mg Infliximab subkutan alle 2 Wochen (ab Woche 6 nach 2 Dosen intravenösem Infliximab in Woche 0 und 2) an Patienten mit aktiver Morbus Crohn und aktive Colitis ulcerosa, betrug der Median (VK %) des C_{Tal}-Spiegels in Woche 22 (Steady-State) 20,1 µg/ml (48,9 %).

Basierend auf den PK-Ergebnissen klinischer Studien bei Patienten mit aktiver rheumatoider Arthritis, aktivem Morbus Crohn und aktiver Colitis ulcerosa und basierend auf der populationsbezogenen PK-Modellbildung, wäre der C_{Tal}-Spiegel im Steady-State nach der Verabreichung der subkutanen Formulierung von 120 mg Infliximab alle 2 Wochen höher als bei der Verabreichung der intravenösen Formulierung von 5 mg/kg Infliximab alle 8 Wochen.

Für das Dosierungsschema mit subkutaner Induktion der Behandlung bei Patienten mit rheumatoider Arthritis lag der erwartete mediane AUC-Wert bei 17 400 µg·h/ml von Woche 0 bis 6, damit war er um das etwa 1,8-Fache niedriger als der erwartete mediane AUC-Wert für das Dosierungsschema mit intravenöser Induktion mit Infliximab (32 100 µg·h/ml). Die erwarteten medianen AUC-Werte von Woche 6 bis 14 waren jedoch vergleichbar zwischen dem Dosierungsschema mit subkutaner bzw. intravenöser Induktion (jeweils 19 600 bzw. 18 100 µg·h/ml).

Elimination

Die Eliminationswege für Infliximab wurden nicht ermittelt. Im Urin wurde kein unverändertes Infliximab nachgewiesen. Es wurden keine wesentlichen altersbedingten oder vom Körpergewicht abhängigen Unterschiede hinsichtlich der Clearance oder des Verteilungsvolumens bei Patienten mit rheumatoider Arthritis beobachtet.

In Studien mit gesunden Probanden betrug der Mittelwert (± SD) der scheinbaren Clearance von Remsima 120 mg bei subkutaner Verabreichung 19,3 ± 6,9 ml/h.

Bei RA-Patienten betrug die mittlere (± SD) scheinbare Clearance von Remsima 120 mg nach subkutaner Verabreichung im Steady-State 18,8 ± 8,3 ml/h. Bei Patienten mit aktivem Morbus Crohn und aktiver Colitis ulcerosa betrug die mittlere (± SD) scheinbare Clearance von Remsima 120 mg nach subkutaner Verabreichung im Steady-State 16,1 ± 6,9 ml/h.

Die mittlere terminale Halbwertszeit für 120, 180 bzw. 240 mg subkutan an gesunde Probanden verabreichtes Infliximab reichte von 11,3 Tagen bis 13,7 Tagen.

Besondere Patientengruppen

Ältere Patienten

Die Pharmakokinetik von Infliximab bei subkutaner Anwendung bei älteren Patienten wurde nicht untersucht.

Kinder und Jugendliche

Die subkutane Verabreichung von Remsima wird zur Anwendung bei Kindern und Jugendlichen nicht empfohlen. Es gibt keine Daten zur subkutanen Anwendung von Remsima bei Kindern und Jugendlichen.

Beeinträchtigung der Leber- und Nierenfunktion

Es wurden keine Studien mit Infliximab bei Patienten mit Leber- oder Nierenerkrankung durchgeführt.

5.3 Präklinische Daten zur Sicherheit

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

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

Die subkutane Verabreichung von Remsima an Kaninchen der Rasse Weiße Neuseeländer in der tatsächlich beim Menschen zu verwendenden Konzentration wurde gut vertragen.

6. PHARMAZEUTISCHE ANGABEN

6.1 Liste der sonstigen Bestandteile

Essigsäure
Natriumacetat-Trihydrat
Sorbitol
Polysorbat 80
Wasser für Injektionszwecke

6.2 Inkompatibilitäten

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

6.3 Dauer der Haltbarkeit

4 Jahre

6.4 Besondere Vorsichtsmaßnahmen für die Aufbewahrung

Im Kühlschrank lagern (2 °C – 8 °C).

Nicht einfrieren. Die Fertigspritze/den Fertigpen im Umkarton aufbewahren, um den Inhalt vor Licht zu schützen.

Das Arzneimittel kann bis zu 28 Tage bei Temperaturen bis zu maximal 25 °C gelagert werden. Das Arzneimittel muss entsorgt werden, wenn es nicht innerhalb von 28 Tagen verwendet wird.

6.5 Art und Inhalt des Behältnisses

Remsima 120 mg Injektionslösung in einer Fertigspritze

Remsima 120 mg Injektionslösung in einer Fertigspritze für den Einmalgebrauch (Typ-I-Glas) mit einem Kolbenstopfen (Flurotec-beschichtetes Elastomer) und einer Nadel mit einem starren Nadelschutz.

Packungen mit:
- 1 Fertigspritze (1 ml sterile Lösung) und 2 Alkoholtupfern.
- 2 Fertigspritzen (1 ml sterile Lösung) und 2 Alkoholtupfern.
- 4 Fertigspritzen (1 ml sterile Lösung) und 4 Alkoholtupfern.
- 6 Fertigspritzen (1 ml sterile Lösung) und 6 Alkoholtupfern.

Remsima 120 mg Injektionslösung in einer Fertigspritze mit automatischem Nadelschutz

Remsima 120 mg Injektionslösung in einer Fertigspritze für den Einmalgebrauch mit einem automatischen Nadelschutz. Die

Spritze besteht aus Typ-I-Glas mit einem Kolbenstopfen (Flurotec-beschichtetes Elastomer) und einer Nadel mit einem starren Nadelschutz.

Packungen mit:
- 1 Fertigspritze (1 ml sterile Lösung) mit automatischem Nadelschutz und 2 Alkoholtupfern.
- 2 Fertigspritzen (1 ml sterile Lösung) mit automatischem Nadelschutz und 2 Alkoholtupfern.
- 4 Fertigspritzen (1 ml sterile Lösung) mit automatischem Nadelschutz und 4 Alkoholtupfern.
- 6 Fertigspritzen (1 ml sterile Lösung) mit automatischem Nadelschutz und 6 Alkoholtupfern.

Remsima 120 mg Injektionslösung im Fertigpen

Remsima 120 mg Injektionslösung in einem Fertigpen für den Einmalgebrauch. Die Spritze im Inneren des Pens besteht aus Typ-I-Glas mit einem Kolbenstopfen (Flurotec-beschichtetes Elastomer) und einer Nadel mit einem starren Nadelschutz.

Packungen mit:
- 1 Fertigpen (1 ml sterile Lösung) und 2 Alkoholtupfern.
- 2 Fertigpens (1 ml sterile Lösung) und 2 Alkoholtupfern.
- 4 Fertigpens (1 ml sterile Lösung) und 4 Alkoholtupfern.
- 6 Fertigpens (1 ml sterile Lösung) und 6 Alkoholtupfern.

Es werden möglicherweise nicht alle Packungsgrößen in den Verkehr gebracht.

6.6 Besondere Vorsichtsmaßnahmen für die Beseitigung und sonstige Hinweise zur Handhabung

Remisma ist eine klare bis opaleszierende, farblose bis blassbraune Lösung. Nicht verwenden, wenn die Lösung eine Trübung oder Verfärbung aufweist oder sichtbare Partikel enthält.

Geben Sie die Fertigspritze/die Fertigspritze mit automatischem Nadelschutz/den Fertigpen nach der Anwendung in einen stichfesten Behälter und entsorgen Sie diesen entsprechend den lokalen Bestimmungen. Das Injektionsgerät nicht recyclen. Das Arzneimittel stets für Kinder unzugänglich aufbewahren.

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

7. INHABER DER ZULASSUNG

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

8. ZULASSUNGSNUMMERN

EU/1/13/853/006
EU/1/13/853/007
EU/1/13/853/008
EU/1/13/853/009
EU/1/13/853/010
EU/1/13/853/011
EU/1/13/853/012
EU/1/13/853/013
EU/1/13/853/014
EU/1/13/853/015
EU/1/13/853/016
EU/1/13/853/017

9. DATUM DER ERTEILUNG DER ZULASSUNG/VERLÄNGERUNG DER ZULASSUNG

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

10. STAND DER INFORMATION

August 2025

11. VERKAUFSABGRENZUNG

Verschreibungspflichtig

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

12. KONTAKTADRESSE IN DEUTSCHLAND

Celltrion Healthcare Deutschland GmbH
61348 Bad Homburg vor der Höhe
Tel: 030 346494150
E-Mail: infoDE@celltrionhc.com

Rote Liste Service GmbH
www.fachinfo.de
Mainzer Landstraße 55
60329 Frankfurt