

SAMENVATTING VAN DE PRODUCTKENMERKEN

1. NAAM VAN HET GENEESMIDDEL

Remicade 100 mg poeder voor concentraat voor oplossing voor infusie.

2. KWALITATIEVE EN KWANTITATIEVE SAMENSTELLING

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

Voor de volledige lijst van hulpstoffen, zie rubriek 6.1.

3. FARMACEUTISCHE VORM

Poeder voor concentraat voor oplossing voor infusie (poeder voor concentraat).

Het poeder is een gevriesdroogde, witte pellet.

4. KLINISCHE GEGEVENS

4.1 Therapeutische indicaties

Reumatoïde artritis

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

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

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

Ziekte van Crohn bij volwassenen

Remicade is geïndiceerd voor:

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

Ziekte van Crohn bij pediatrische patiënten

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

Colitis ulcerosa (UC) bij volwassenen

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

Colitis ulcerosa bij pediatrische patiënten

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

Spondylitis ankylosans

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

Artritis psoriatica

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

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

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

Psoriasis

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

4.2 Dosering en wijze van toediening

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

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

Dosering

Volwassenen (≥ 18 jaar)

Reumatoïde artritis

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

Remicade moet worden toegediend in combinatie met methotrexaat.

Beschikbare gegevens wijzen erop dat de klinische respons gewoonlijk binnen 12 weken behandeling wordt bereikt. Als een patiënt onvoldoende of niet meer reageert na deze periode, kan worden overwogen om de dosis stapsgewijs met ongeveer 1,5 mg/kg te verhogen, tot een maximum van 7,5 mg/kg om de 8 weken. Als alternatief kan een toediening van 3 mg/kg zo vaak als om de 4 weken

worden overwogen. Als er voldoende respons wordt bereikt, moeten deze patiënten verder behandeld worden met de geselecteerde dosis of dosisfrequentie. Voortgezette therapie moet zorgvuldig heroverwogen worden bij patiënten die binnen de eerste 12 weken van de behandeling of na dosisaanpassing geen teken van therapeutisch voordeel vertonen.

Matige tot ernstige, actieve ziekte van Crohn

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

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

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

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

Actieve ziekte van Crohn met fistelvorming

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

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

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

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

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

Colitis ulcerosa

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

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

Spondylitis ankylosans

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

Artritis psoriatica

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

Psoriasis

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

Herbehandeling voor de ziekte van Crohn en reumatoïde artritis

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

Herbehandeling voor colitis ulcerosa

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

Herbehandeling voor spondylitis ankylosans

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

Herbehandeling voor artritis psoriatica

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

Herbehandeling voor psoriasis

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

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

Herbehandeling voor alle indicaties

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

Speciale populaties

Ouderen

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

Nier- en/of leverfunctiestoornis

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

Pediatrische patiënten

Ziekte van Crohn (6-17 jaar)

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

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

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

Colitis ulcerosa (6-17 jaar)

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

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

Psoriasis

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

Juvenile idiopathische artritis, artritis psoriatica en spondylitis ankylosans

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

Juvenile reumatoïde artritis

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

Wijze van toediening

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

Verkorte infusies voor alle indicaties bij volwassenen

Bij zorgvuldig geselecteerde volwassen patiënten die minimaal 3 initiële infusies van 2 uur met Remicade hebben verdragen (inductiefase) en die onderhoudstherapie krijgen, kan overwogen worden

om volgende infusies te geven in een tijdsduur van niet minder dan 1 uur. Als in samenhang met een verkorte infusie een infusiereactie optreedt, kan voor volgende infusies een lagere infusiesnelheid overwogen worden als de behandeling moet worden voortgezet. Verkorte infusies met doses > 6 mg/kg zijn niet onderzocht (zie rubriek 4.8).

Voor bereidings- en toedieningsinstructies, zie rubriek 6.6.

4.3 Contra-indicaties

Overgevoeligheid voor de werkzame stof(fen), voor andere muizenproteïnen of voor een van de in rubriek 6.1 vermelde hulpstof(fen).

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

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

4.4 Bijzondere waarschuwingen en voorzorgen bij gebruik

Terugvinden herkomst

Om het terugvinden van de herkomst van biologicals te verbeteren moeten de naam en het batchnummer van het toegediende product goed geregistreerd worden.

Infusiereacties en overgevoeligheid

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

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

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

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

Infecties

Patiënten dienen vóór, tijdens en na de behandeling met Remicade nauwlettend gecontroleerd te worden op infecties zoals tuberculose. Aangezien de eliminatie van infliximab tot zes maanden in beslag kan nemen, dient de controle op infecties gedurende deze periode voortgezet te worden.

Wanneer een patiënt een ernstige infectie of sepsis ontwikkelt, mag de behandeling met Remicade niet voortgezet worden.

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

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

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

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

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

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

Tuberculose

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

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

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

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

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

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

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

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

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

Invasieve schimmelinfecties

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

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

Ziekte van Crohn met fistelvorming

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

Hepatitis B (HBV) reactivering

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

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

Lever- en galaandoeningen

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

Gelijktijdige toediening van een TNF α -remmer en anakinra

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

Gelijktijdige toediening van een TNF α -remmer en abatacept

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

Gelijktijdige toediening met andere biologische geneesmiddelen

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

Wisselen tussen biologische DMARDs

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

Vaccinaties

Het wordt aanbevolen om bij patiënten, indien mogelijk, alle vaccinaties bij te werken volgens de huidige vaccinatierichtlijnen alvorens de behandeling met Remicade te starten. Patiënten die met infliximab worden behandeld kunnen gelijktijdig vaccinaties krijgen, behalve vaccinaties met levende vaccins (zie rubrieken 4.5 en 4.6).

In een subset van 90 volwassen patiënten met reumatoïde artritis uit het ASPIRE-onderzoek kwam bij een vergelijkbare verhouding patiënten in elke behandelingsgroep (methotrexaat plus: placebo [n = 17], 3 mg/kg [n = 27] of 6 mg/kg Remicade [n = 46]) een effectieve tweevoudige toename in titers voor als gevolg van een polyvalent pneumokokken-vaccin, waarmee aangetoond werd dat Remicade niet interfereerde met T-cel-onafhankelijke humorale immunresponsen. Echter, onderzoeken uit de gepubliceerde literatuur over verscheidene indicaties (bijvoorbeeld reumatoïde artritis, psoriasis, ziekte van Crohn) suggereren dat niet-levende vaccins die tijdens de behandelingen met anti-TNF-therapieën, waaronder Remicade, werden toegediend een lagere immunrespons kunnen uitlokken dan bij patiënten die geen anti-TNF-therapieën kregen.

Levende vaccins/therapeutische infectieuze agentia

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

In utero-blootstelling van zuigelingen

Bij zuigelingen die *in utero* aan infliximab zijn blootgesteld is fatale afloop gemeld ten gevolge van gedissemineerde Bacillus Calmette-Guérin (BCG) infectie, na toediening van BCG-vaccin na de geboorte. Aanbevolen wordt om na de geboorte een periode van twaalf maanden te wachten vóór het toedienen van levende vaccins aan zuigelingen die *in utero* aan infliximab zijn blootgesteld. Als bij de zuigeling de infliximabserumconcentraties niet waarneembaar zijn of als infliximab alleen tijdens het eerste trimester van de zwangerschap toegediend is, dan kan eerder toedienen van een levend vaccin worden overwogen als er een duidelijk klinisch voordeel is voor de zuigeling (zie rubriek 4.6).

Blootstelling van zuigelingen via moedermelk

Toediening van een levend vaccin aan een zuigeling die borstvoeding krijgt, terwijl de moeder infliximab krijgt, wordt niet aangeraden tenzij bij de zuigeling de infliximabserumconcentraties niet waarneembaar zijn (zie rubriek 4.6).

Therapeutische infectieuze agentia

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

Auto-immuunprocessen

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

Neurologische effecten

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

Maligniteiten en lymfoproliferatieve aandoeningen

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

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

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

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

Maligniteiten, sommige met fatale afloop, zijn gemeld bij kinderen, adolescenten en jongvolwassenen (tot 22 jaar) behandeld met TNF-blokkers, inclusief Remicade, (start van de behandeling \leq 18 jaar) in de postmarketingsituatie. Ongeveer in de helft van de gevallen ging het om een lymfoom. In de andere

gevallen ging het om verschillende maligniteiten, waaronder zeldzame maligniteiten die gewoonlijk in verband worden gebracht met immunosuppressie. Een risico op ontwikkeling van maligniteiten bij patiënten die behandeld worden met TNF-blokkers kan niet worden uitgesloten.

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

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

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

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

Aangezien de mogelijkheid van verhoogd risico op kankerontwikkeling, bij patiënten met nieuw gediagnosticeerde dysplasie die met Remicade worden behandeld, niet werd vastgesteld, moeten de risico's en voordelen bij het voortzetten van de therapie voor elke patiënt afzonderlijk zorgvuldig door de arts worden overwogen.

Hartfalen

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

Hematologische reacties

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

Andere

Er is beperkte ervaring in verband met de veiligheid van de behandeling met Remicade bij patiënten die chirurgische ingrepen, inclusief artroplastiek, ondergaan hebben. De lange halfwaardetijd van infliximab dient in overweging genomen te worden wanneer een chirurgische ingreep wordt

vastgelegd. Een patiënt die geopereerd moet worden terwijl hij met Remicade behandeld wordt, dient nauwgezet gecontroleerd te worden op infecties en adequate maatregelen moeten getroffen worden.

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

Speciale populaties

Ouderen

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

Pediatrische patiënten

Infecties

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

Vaccinaties

Het wordt aanbevolen om bij pediatrische patiënten, indien mogelijk, alle vaccinaties bij te werken volgens de huidige richtlijnen voor vaccinatie alvorens de behandeling met Remicade te starten. Pediatrische patiënten die met infliximab worden behandeld kunnen gelijktijdig vaccinaties krijgen, behalve vaccinaties met levende vaccins (zie rubrieken 4.5 en 4.6).

Maligniteiten en lymfoproliferatieve aandoeningen

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

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

Natriumgehalte

Remicade bevat minder dan 1 mmol natrium (23 mg) per dosis, dat wil zeggen in wezen 'natriumvrij'. Remicade wordt echter verdund in 9 mg/ml (0,9 %) natriumchlorideoplossing voor infusie. Hiermee moet rekening gehouden worden bij patiënten die een gecontroleerd natriumdiet volgen (zie rubriek 6.6).

4.5 Interacties met andere geneesmiddelen en andere vormen van interactie

Er is geen onderzoek naar interacties uitgevoerd.

Bij patiënten met reumatoïde artritis, artritis psoriatica en de ziekte van Crohn zijn er aanwijzingen dat de gelijktijdige toediening van methotrexaat en andere immunomodulatoren de vorming van antistoffen tegen infliximab vermindert en de plasmaconcentraties van infliximab verhoogt. De

resultaten zijn echter niet volledig betrouwbaar vanwege methodologische beperkingen bij de analyses van de serumconcentraties van infliximab en van de antistoffen tegen infliximab.

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

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

Het wordt aangeraden om levende vaccins niet gelijktijdig met Remicade toe te dienen. Ook wordt aangeraden levende vaccins niet te geven aan zuigelingen die *in utero* zijn blootgesteld aan infliximab, gedurende 12 maanden na de geboorte. Als bij de zuigeling de infliximabserumconcentraties niet waarneembaar zijn of als infliximab alleen tijdens het eerste trimester van de zwangerschap toegediend is, dan kan eerder toedienen van een levend vaccin worden overwogen als er een duidelijk klinisch voordeel is voor de zuigeling (zie rubriek 4.4).

Toediening van een levend vaccin aan een zuigeling die borstvoeding krijgt, terwijl de moeder infliximab krijgt, wordt niet aangeraden tenzij bij de zuigeling de infliximabserumconcentraties niet waarneembaar zijn (zie rubriek 4.4 en 4.6).

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

4.6 Vruchtbaarheid, zwangerschap en borstvoeding

Vrouwen die zwanger kunnen worden

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

Zwangerschap

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

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

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

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

Infliximab passeert de placenta en is bij zuigelingen tot 12 maanden na de geboorte in het serum gedetecteerd. Na *in utero* blootstelling aan infliximab kunnen zuigelingen een verhoogd risico hebben op een infectie, waaronder een ernstige gedissemineerde infectie die fataal kan worden. Toediening

van levende vaccins (bijvoorbeeld BCG-vaccin) aan zuigelingen die *in utero* aan infliximab zijn blootgesteld, wordt niet aanbevolen gedurende 12 maanden na de geboorte (zie rubrieken 4.4 en 4.5). Als bij de zuigeling de infliximabserumconcentraties niet waarneembaar zijn of als infliximab alleen tijdens het eerste trimester van de zwangerschap toegediend is, dan kan eerder toedienen van een levend vaccin worden overwogen als er een duidelijk klinisch voordeel is voor de zuigeling. Daarnaast zijn ook gevallen van agranulocytose gemeld (zie rubriek 4.8).

Borstvoeding

Beperkte gegevens uit gepubliceerde literatuur laten zien dat lage concentraties infliximab zijn waargenomen in de moedermelk tot en met 5 % van de serumconcentratie van de moeder. Infliximab is ook waargenomen in serum van zuigelingen na blootstelling aan infliximab via moedermelk. Omdat infliximab grotendeels wordt afgebroken in het maag-darmstelsel en daarom systemische blootstelling laag wordt geacht in een zuigeling die borstvoeding krijgt, wordt toediening van levende vaccins aan een zuigeling die borstvoeding krijgt, terwijl de moeder infliximab krijgt, niet aangeraden tenzij de infliximabserumconcentraties bij de zuigeling niet waarneembaar zijn. Het kan worden overwogen om infliximab te gebruiken wanneer borstvoeding wordt gegeven.

Vruchtbaarheid

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

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

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

4.8 Bijwerkingen

Samenvatting van het veiligheidsprofiel

Bovensteluchtweginfectie was de meest voorkomende, in klinisch onderzoek gemelde bijwerking die optrad bij 25,3 % van de met infliximab behandelde patiënten tegen 16,5 % van de controlepatiënten. De ernstigste bijwerkingen bij gebruik van TNF-blokkers die gemeld zijn voor Remicade zijn HBV-activatie, CHF (congestief hartfalen), ernstige infecties (waaronder sepsis, opportunistische infecties en tbc), serumziekte (vertraagde overgevoeligheidsreacties), hematologische reacties, systemische lupus erythematosus/lupus-achtig syndroom, demyeliniserende aandoeningen, lever-galaandoeningen, lymfoom, HSTCL, leukemie, Merkelcelcarcinoom, melanoom, pediatrische maligniteit, sarcoïdosis/sarcoïdachtige reactie, intestinaal of perianaal abces (bij de ziekte van Crohn) en ernstige infusiereacties (zie rubriek 4.4).

Overzicht van bijwerkingen

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

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

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

	<p>Zelden: Myelitis transversa, demyeliniserende aandoeningen van het centrale zenuwstelsel (multipale sclerose-achtige ziekte en neuritis optica), demyeliniserende aandoeningen van het perifere zenuwstelsel (zoals het syndroom van Guillain-Barré, chronische inflammatoire demyeliniserende polyneuropathie en multifocale motorische neuropathie).</p> <p>Niet bekend: Cerebrovasculaire accidenten die vrijwel gelijktijdig voorkomen met de infusie.</p>
Oogaandoeningen	<p>Vaak: Conjunctivitis.</p> <p>Soms: Keratitis, periorbitaal oedeem, hordeolum.</p> <p>Zelden: Endoftalmitis.</p> <p>Niet bekend: Tijdelijk minder goed zien, tijdens of binnen 2 uur na de infusie.</p>
Hartaandoeningen	<p>Vaak: Tachycardie, palpitations.</p> <p>Soms: Hartfalen (nieuw of verergering), aritmie, syncope, bradycardie.</p> <p>Zelden: Cyanose, pericardeffusie.</p> <p>Niet bekend: Myocardischemie/myocardinfarct.</p>
Bloedvataandoeningen	<p>Vaak: Hypotensie, hypertensie, ecchymose, opvliegers, flushing.</p> <p>Soms: Perifere ischemie, tromboflebitis, hematoom.</p> <p>Zelden: Verstoorde bloedsomloop, petechie, vasospasme.</p>
Ademhalingsstelsel-, borstkas- en mediastinumaandoeningen	<p>Zeer vaak: Bovensteluchtweginfectie, sinusitis.</p> <p>Vaak: Lagereluchtweginfectie (bv. bronchitis, pneumonie), dyspneu, epistaxis.</p> <p>Soms: Pulmonaal oedeem, bronchospasme, pleuritis, pleurale effusie.</p> <p>Zelden: Interstitiële longziekte (inclusief snel progressieve ziekte, longfibrose en pneumonitis).</p>
Maag-darmstelselaandoeningen	<p>Zeer vaak: Abdominale pijn, misselijkheid.</p> <p>Vaak: Gastro-intestinale hemorragie, diarree, dyspepsie, gastro-oesofageale reflux, obstipatie.</p> <p>Soms: Intestinale perforatie, intestinale stenose, diverticulitis, pancreatitis, cheilitis.</p>
Lever- en galaandoeningen	<p>Vaak: Abnormale hepatische functie, verhoogde transaminasen.</p> <p>Soms: Hepatitis, hepatocellulaire beschadiging, cholecystitis.</p> <p>Zelden: Auto-immune hepatitis, geelzucht.</p> <p>Niet bekend: Leverfalen.</p>
Huid- en onderhuidaandoeningen	<p>Vaak: De eerste symptomen of verergering van psoriasis inclusief psoriasis pustulosa (hoofdzakelijk handpalmen en voetzolen), urticaria, uitslag, pruritus, hyperhidrose, droge huid, fungale dermatitis, eczeem, alopecia.</p> <p>Soms: Bulleuze eruptie, seborroe, rosacea, huidpapilloom, hyperkeratose, abnormale huidpigmentatie.</p>

	Zelden: Toxische epidermale necrolyse, syndroom van Stevens-Johnson, erythema multiforme, furunculose, lineaire IgA bulleuze dermatose (LABD), acute gegeneraliseerde exanthemateuze pustulose (AGEP), lichenoïde reacties.
	Niet bekend: Verergering van symptomen van dermatomyositis.
Skeletspierstelsel- en bindweefselaandoeningen	Vaak: Artralgie, myalgie, rugpijn.
Nier- en urinewegaandoeningen	Vaak: Urineweginfectie. Soms: Pyelonefritis.
Voortplantingsstelsel- en borstaandoeningen	Soms: Vaginitis.
Algemene aandoeningen en toedieningsplaatsstoornissen	Zeer vaak: Aan infusie gerelateerde reactie, pijn. Vaak: Pijn op de borst, vermoeidheid, koorts, reactie op de injectieplaats, koude rillingen, oedeem. Soms: Verstoord genezingsproces. Zelden: Granulomateuze laesie.
Onderzoeken	Soms: Positieve autoantistoftest, gewichtstoename ¹ . Zelden: Abnormale complementfactor.

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

¹ Na 12 maanden van gecontroleerd onderzoek bij volwassenen voor alle indicaties, was de mediane gewichtstoename 3,50 kg bij deelnemers die infliximab kregen en 3,00 kg bij deelnemers die placebo kregen. Bij patiënten met indicaties van ontstekingsachtige darmziekten was de mediane gewichtstoename 4,14 kg bij deelnemers die infliximab kregen en 3,00 kg bij deelnemers die placebo kregen. Voor patiënten met reumatologische indicaties was de mediane gewichtstoename 3,40 kg bij deelnemers die infliximab kregen en 3,00 kg bij deelnemers die placebo kregen.

Beschrijving van geselecteerde bijwerkingen

Aan infusie gerelateerde reacties

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

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

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

Bij ervaring sinds het product in de handel is gebracht, werden gevallen van anafylactisch-achtige reacties, waaronder larynx-/farynxoedeem en ernstige bronchospasme, en convulsies geassocieerd met de toediening van Remicade (zie rubriek 4.4).

Gevalen van tijdelijk minder zien tijdens of binnen 2 uur na de infusie met Remicade zijn gemeld. Gevalen (waarvan sommige met dodelijke afloop) van myocardischemie/infarct en aritmie zijn gemeld, sommige vrijwel gelijktijdig voorkomend met infusie van infliximab; ook cerebrovasculaire accidenten zijn gemeld die vrijwel gelijktijdig voorkomen met de infusie van infliximab.

Infusiereacties na herbehandeling met Remicade

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

Vertraagde overgevoeligheid

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

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

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

Immunogeniteit

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

Tijdens klinische onderzoeken met eenmalige en meervoudige doseringen infliximab van 1 tot 20 mg/kg werden antistoffen tegen infliximab waargenomen bij 14 % van de patiënten die een immunosuppressieve therapie kregen en bij 24 % van de patiënten die geen immunosuppressieve therapie kregen. Bij patiënten met reumatoïde artritis die de aanbevolen dosering voor de herbehandeling met methotrexaat toegediend kregen, ontwikkelde 8 % van de patiënten antistoffen tegen infliximab. Bij patiënten met artritis psoriatica die 5 mg/kg met of zonder methotrexaat kregen, werden antistoffen aangetroffen in totaal bij 15 % van de patiënten (antistoffen kwamen voor bij 4 % van de patiënten die methotrexaat kregen en bij 26 % van de patiënten die geen methotrexaat kregen bij de uitgangssituatie). Bij patiënten met de ziekte van Crohn die een onderhoudsbehandeling kregen, kwamen antistoffen tegen infliximab in totaal voor bij 3,3 % van de patiënten die immunosuppressiva kregen en bij 13,3 % van de patiënten die geen immunosuppressiva kregen. De incidentie van

antistoffen lag 2-3 maal hoger voor patiënten die episodisch behandeld werden. Vanwege methodologische beperkingen sloot een negatieve test de aanwezigheid van antistoffen tegen infliximab niet uit. Bij sommige patiënten die hoge antistoftiters tegen infliximab ontwikkelden, bleek een verminderde werkzaamheid. Bij patiënten met psoriasis die een onderhoudsbehandeling met infliximab kregen in afwezigheid van gelijktijdige immunomodulators, ontwikkelde ongeveer 28 % antistoffen tegen infliximab (zie rubriek 4.4: ‘Infusiereacties en overgevoeligheid’).

Infecties

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

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

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

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

Maligniteiten en lymfoproliferatieve aandoeningen

Tijdens klinische onderzoeken met infliximab, waarbij 5780 patiënten werden behandeld, wat overeenkomt met 5494 patiëntjaren, werden 5 gevallen van lymfoom en 26 non-lymfoom maligniteiten vastgesteld in vergelijking met geen lymfomen en 1 non-lymfoom maligniteit bij 1600 met placebo behandelde patiënten, wat overeenkomt met 941 patiëntjaren.

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

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

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

Een retrospectief cohort-onderzoek op basis van bevolkingsgroepen toonde een verhoogde incidentie aan van baarmoederhalskanker bij vrouwen met reumatoïde artritis die behandeld werden met infliximab in vergelijking met patiënten die naïef waren voor biologicals of met de bevolking in het algemeen, inclusief vrouwen ouder dan 60 jaar (zie rubriek 4.4).

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

Hartfalen

In een fase-II-onderzoek om Remicade te evalueren met betrekking tot CHF werd een hogere incidentie van overlijden ten gevolge van hartfalen vastgesteld bij patiënten die met Remicade behandeld werden, in het bijzonder bij degenen die behandeld werden met de hoge dosis van 10 mg/kg (d.w.z. twee keer de maximale goedgekeurde dosis). In dit onderzoek kregen 150 patiënten met CHF van NYHA-klasse III-IV (linkerventriculaire ejectionfracctie $\leq 35\%$) 3 infusies met 5 mg/kg of 10 mg/kg Remicade of placebo gedurende 6 weken. In week 38 waren 9 van 101 patiënten die met Remicade behandeld werden, overleden (2 die 5 mg/kg toegediend kregen en 7 die 10 mg/kg toegediend kregen) tegenover één sterfgeval onder de 49 patiënten die placebo toegediend kregen. Tijdens post-marketing ervaring zijn er gevallen gerapporteerd van verergerend hartfalen, met of zonder identificeerbare precipiterende factoren bij patiënten die Remicade toegediend kregen. Er zijn eveneens post-marketing gevallen gerapporteerd van beginnend hartfalen, waaronder hartfalen bij patiënten zonder bekende voorafbestaande hartaandoeningen. Sommigen van deze patiënten waren jonger dan 50.

Lever- en galaandoeningen

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

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

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

Indicatie	Aantal patiënten ³		Mediane follow-up (wkn) ⁴		≥ 3 x ULN		≥ 5 x ULN	
	placebo	infiximab	placebo	Infiximab	placebo	infiximab	placebo	infiximab

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

² Placebopatiënten in de 2 Fase III-onderzoeken naar de ziekte van Crohn, ACCENT I en ACCENT II, kregen een startdosis van 5 mg/kg infiximab bij aanvang van het onderzoek en werden op placebo gezet in de onderhoudsfase. Patiënten die gerandomiseerd werden aan de placebo-onderhoudsgroep en daarna overschakelden op infiximab zijn geïncludeerd in de infiximabgroep tijdens de ALAT-analyse. In het fase IIIb-onderzoek bij de ziekte van Crohn (SONIC) kregen placebo patiënten naast infusies met infiximab placebo eveneens AZA 2,5 mg/kg/dag als actieve controle.

³ Aantal patiënten geëvalueerd voor ALAT.

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

Anti-nucleaire antistoffen (ANA)/anti-dubbelstrengig DNA (dsDNA) antistoffen

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

Pediatrie patiënten

Patiënten met juveniele reumatoïde artritis

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

Infusioreacties

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

Immunogeniteit

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

Infecties

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

Pediatrie patiënten met de ziekte van Crohn

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

Infusiegerelateerde reacties

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

Immunogeniciteit

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

Infecties

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

Pediatrie patiënten met colitis ulcerosa

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

Infusiegerelateerde reacties

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

Immunogeniciteit

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

Infecties

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

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

Postmarketingervaring

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

Bijkomende informatie over speciale populaties

Ouderen

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

Melding van vermoedelijke bijwerkingen

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

België

Federaal Agentschap voor Geneesmiddelen en Gezondheidsproducten

www.fagg.be

Afdeling Vigilantie

Website: www.eenbijwerkingmelden.be

E-mail: adr@fagg-afmps.be

Nederland

Nederlands Bijwerkingen Centrum Lareb

Website: www.lareb.nl

4.9 Overdosering

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

5. FARMACOLOGISCHE EIGENSCHAPPEN

5.1 Farmacodynamische eigenschappen

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

Werkingsmechanisme

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

Farmacodynamische effecten

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

Verhoogde concentraties van TNF α werden gevonden in de gewrichten van patiënten met reumatoïde artritis en gaan samen met een verhoogde ziekteactiviteit. Bij reumatoïde artritis verminderde de behandeling met infliximab de infiltratie van ontstekingscellen in ontstoken delen van het gewricht evenals de aanwezigheid van moleculen die tussenbeide komen voor cellulaire adhesie, chemoattractie en weefseldegradatie. Na een behandeling met infliximab vertoonden de patiënten een verminderd

gehalte van serum interleukine 6 (IL-6) en C-reactive protein (CRP), en vertoonden patiënten met reumatoïde artritis met een verlaagd hemoglobinegehalte een toegenomen hemoglobinegehalte, in vergelijking met de uitgangssituatie. Perifere bloedlymfocyten hebben bovendien geen significante vermindering in aantal of in proliferatieve reacties aan *in vitro* mitogenische stimulatie aangetoond in vergelijking met cellen van niet-behandelde patiënten. Bij patiënten met psoriasis gaf de behandeling met infliximab aanleiding tot vermindering van epidermale inflammatie en normalisatie van de differentiatie van keratinocyten in psoriatische plaques. Bij artritis psoriatica verminderde kortetermijnbehandeling met Remicade het aantal T-cellen en bloedvaten in het synovium en de psoriatische huid.

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

Klinische werkzaamheid en veiligheid

Reumatoïde artritis bij volwassenen

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

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

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

6 maanden vóór het begin van het onderzoek en bleven stabiele doses krijgen gedurende het onderzoek.

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

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

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

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

	Controle ^a	infliximab ^b				Alle doseringen infliximab ^b
		3 mg/kg q 8 weken	3 mg/kg q 4 weken	10 mg/kg q 8 weken	10 mg/kg q 4 weken	
Patiënten met ACR20-respons/ geëvalueerde patiënten (%) ^c	15/88 (17 %)	36/86 (42 %)	41/86 (48 %)	51/87 (59 %)	48/81 (59 %)	176/340 (52 %)
Totale score ^d (door Van der Heijde gewijzigde Sharp-score)						
Verandering t.o.v. de uitgangssituatie (Gemiddelde ± standaarddeviatie ^e)	7,0 ± 10,3	1,3 ± 6,0	1,6 ± 8,5	0,2 ± 3,6	-0,7 ± 3,8	0,6 ± 5,9
Mediaan ^c (Interkwartiel bereik)	4,0 (0,5;9,7)	0,5 (-1,5;3,0)	0,1 (-2,5;3,0)	0,5 (-1,5;2,0)	-0,5 (-3,0;1,5)	0,0 (-1,8;2,0)
Patiënten zonder verslechtering/ geëvalueerde patiënten (%) ^c	13/64 (20 %)	34/71 (48 %)	35/71 (49 %)	37/77 (48 %)	44/66 (67 %)	150/285 (53 %)
HAQ-verandering t.o.v. de uitgangssituatie in de tijd ^e (geëvalueerde patiënten)	87	86	85	87	81	339
Gemiddelde ± standaarddeviatie ^e	0,2 ± 0,3	0,4 ± 0,3	0,5 ± 0,4	0,5 ± 0,5	0,4 ± 0,4	0,4 ± 0,4

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

^b alle doses infliximab die gegeven werden in combinatie met methotrexaat en folaat; sommige patiënten kregen eveneens corticosteroïden en/of NSAIDs.

^c p < 0,001, voor elke groep die behandeld werd met infliximab versus controle

^d hogere waarden duiden op meer gewrichtsbeschadiging.

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

Het ASPIRE-onderzoek evalueerde de respons na 54 weken bij 1.004 patiënten met vroege (duur van ziekte ≤ 3 jaar, mediaan 0,6 jaar) actieve reumatoïde artritis (het mediane aantal opgezwollen en pijnlijke gewrichten bedroeg respectievelijk 19 en 31) die nog niet eerder met methotrexaat behandeld

werden. Alle patiënten kregen methotrexaat (geoptimaliseerd tot 20 mg/week in week 8) en placebo, 3 mg/kg of 6 mg/kg infliximab in week 0, 2 en 6, en daarna om de 8 weken. De resultaten van week 54 worden weergegeven in Tabel 4.

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

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

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

	Placebo + MTX	Infliximab + MTX		
		3 mg/kg	6 mg/kg	Gecombineerd
Gerandomiseerde patiënten	282	359	363	722
Percentage ACR-verbetering				
Gemiddelde ± Standaarddeviatie ^a	24,8 ± 59,7	37,3 ± 52,8	42,0 ± 47,3	39,6 ± 50,1
Verandering t.o.v. de uitgangssituatie van de totale door Van der Heijde gewijzigde Sharp-score ^b				
Gemiddelde ± standaarddeviatie ^a	3,70 ± 9,61	0,42 ± 5,82	0,51 ± 5,55	0,46 ± 5,68
Mediaan	0,43	0,00	0,00	0,00
Verbetering t.o.v. de uitgangssituatie in HAQ gemiddeld genomen in de tijd van week 30 tot week 54 ^c				
Gemiddelde ± standaarddeviatie ^d	0,68 ± 0,63	0,80 ± 0,65	0,88 ± 0,65	0,84 ± 0,65

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

^b hogere waarden duiden op meer gewrichtsbeschadiging.

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

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

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

De ziekte van Crohn bij volwassenen

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

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

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

Secundaire eindpunten omvatten het percentage patiënten dat in week 4 een klinische remissie vertoonde (CDAI < 150) en de klinische respons na verloop van tijd.

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

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

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

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

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

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

Aanhoudende steroïdevrije remissie ^b	5,7 (3/53)	17,9 (10/56) (0,075)	28,6 (16/56) (0,002)
---	------------	-------------------------	-------------------------

^a Daling van CDAI ≥ 25 % en ≥ 70 punten.

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

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

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

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

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

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

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

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

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

Inductietherapie bij patiënten met actieve ziekte van Crohn met fistelvorming

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

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

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

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

Onderhoudstherapie bij patiënten met actieve ziekte van Crohn met fistelvorming

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

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

Tabel 7
Effecten op incidentie van respons, gegevens uit ACCENT II (week 14-responders)

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

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

^b Afwezigheid van drainerende fistels.

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

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

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

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

Colitis ulcerosa bij volwassenen

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

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

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

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

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

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

De analyse van de samengevoegde gegevens uit de ACT 1- en ACT 2-onderzoeken en aanvullingen daarop, uitgevoerd vanaf de uitgangssituatie gedurende 54 weken, toonde een vermindering van aan colitis ulcerosa gerelateerde ziekenhuisopnamen en operatieve ingrepen met de behandeling met

infliximab. Het aantal aan colitis ulcerosa gerelateerde ziekenhuisopnamen was significant lager bij de behandelingsgroepen die 5 en 10 mg/kg infliximab kregen dan bij de placebogroep (gemiddeld aantal ziekenhuisopnamen per 100 patiëntjaren: 21 en 19 vs. 40 in de placebogroep, respectievelijk $p = 0,019$ en $p = 0,007$). Het aantal aan colitis ulcerosa gerelateerde operatieve ingrepen was ook lager bij de behandelingsgroepen die 5 en 10 mg/kg infliximab kregen dan bij de placebogroep (gemiddeld aantal operatieve ingrepen per 100 patiëntjaren: 22 en 19 vs. 34, respectievelijk $p = 0,145$ en $p = 0,022$).

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

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

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

Spondylitis ankylosans bij volwassenen

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

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

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

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

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

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

Artritis psoriatica bij volwassenen

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

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

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

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

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

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

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

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

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

** PASI 75-respons voor IMPACT niet geïnccludeerd vanwege lage N; $p < 0,001$ voor infliximab vs. placebo in week 24 voor IMPACT 2.

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

gewrichten, dactylitis en de aanwezigheid van enthesopathie) werden waargenomen bij de met infliximab behandelde patiënten.

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

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

Psoriasis bij volwassenen

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

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

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

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

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

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

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

^b n = 292.

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

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

Pediatrie patiënten

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

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

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

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

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

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

Colitis ulcerosa bij pediatrische patiënten (6-17 jaar)

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

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

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

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

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

Overige pediatrische indicaties

Het Europees Geneesmiddelenbureau heeft besloten af te zien van de verplichting voor de fabrikant om de resultaten in te dienen van onderzoek met Remicade in alle subgroepen van pediatrische patiënten met reumatoïde artritis, juveniele idiopathische artritis, artritis psoriatica, spondylitis ankylosans, psoriasis en de ziekte van Crohn (zie rubriek 4.2 voor informatie over pediatrisch gebruik).

5.2 Farmacokinetische eigenschappen

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

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

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

Pediatrische patiënten

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

5.3 Gegevens uit het preklinisch veiligheidsonderzoek

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

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

6. FARMACEUTISCHE GEGEVENS

6.1 Lijst van hulpstoffen

Sucrose
Polysorbaat 80
Monobasisch natriumfosfaat
Dibasisch natriumfosfaat

6.2 Gevallen van onverenigbaarheid

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

6.3 Houdbaarheid

Vóór reconstitutie:
3 jaar bij 2 °C - 8 °C.

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

Na reconstitutie en verdunning:

De chemische en fysische stabiliteit tijdens gebruik van de verdunde oplossing is aangetoond voor een duur van maximaal 28 dagen bij 2 °C tot 8 °C en gedurende een extra 24 uur bij 25 °C na het uit de koeling nemen. Vanuit microbiologisch standpunt moet de oplossing voor infusie onmiddellijk worden toegediend. De gebruiker is verantwoordelijk voor de bewaartijden tijdens gebruik en de condities voorafgaand aan het gebruik en hierbij mag de bewaartijd normaal gesproken niet meer dan 24 uur bedragen bij 2 °C tot 8 °C, tenzij reconstitutie/verdunning heeft plaatsgevonden onder gecontroleerde en gevalideerde aseptische condities.

6.4 Speciale voorzorgsmaatregelen bij bewaren

Bewaren in de koelkast (2 °C - 8 °C).

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

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

6.5 Aard en inhoud van de verpakking

Type 1 glazen injectieflacon met rubberen stop en aluminium krimpfolie beschermd door een plastic kapje.

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

Niet alle genoemde verpakkingsgrootten worden in de handel gebracht.

6.6 Speciale voorzorgsmaatregelen voor het verwijderen en andere instructies

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

2. Reconstitueer aseptisch iedere injectieflacon Remicade met 10 ml water voor injecties. Gebruik hierbij een injectiespuit met een 21-gauge (0,8 mm) naald of kleiner. Verwijder het plastic kapje van de injectieflacon en ontsmet de bovenzijde met een doekje met 70 % alcohol. Steek de injectienaald door het midden van de rubberen stop in de injectieflacon en richt de stroom water voor injecties langs de glazen wand van de injectieflacon. Draai de oplossing voorzichtig rond door de injectieflacon te draaien zodat het gelyofiliseerde poeder oplost. Niet langdurig of krachtig bewegen. NIET SCHUDDEN. Schuimen bij reconstitutie van de oplossing is niet ongewoon. Laat de gereconstitueerde oplossing 5 minuten staan. Controleer of de oplossing er kleurloos tot lichtgeel en melkachtig (opaescent) uitziet. De oplossing kan een aantal kleine doorschijnende deeltjes bevatten, aangezien infliximab een eiwit is. Niet gebruiken wanneer u ondoorzichtige deeltjes, verkleuring of andere vreemde deeltjes ziet.
3. Verdun het totale volume van de gereconstitueerde dosis Remicade-oplossing tot 250 ml met 9 mg/ml (0,9 %) natriumchlorideoplossing voor infusie. Verdun de gereconstitueerde Remicade-oplossing niet met een ander verdunningsmiddel (diluent). De verdunning kan verkregen worden door een volume van de 9 mg/ml (0,9 %) natriumchlorideoplossing voor infusie uit de 250 ml glazen fles of infuuszak te halen, gelijk aan het volume van de gereconstitueerde Remicade. Voeg langzaam het totale volume van gereconstitueerde Remicade-oplossing toe aan de 250 ml infuusfles of -zak. Voorzichtig mengen. Gebruik voor volumes groter dan 250 ml een grotere infuuszak (bijv. 500 ml, 1000 ml) of gebruik meerdere infuuszakken van 250 ml om er zeker van te zijn dat de concentratie van de infusie-oplossing niet hoger is dan 4 mg/ml. Als de oplossing voor infusie na reconstitutie en verdunning gekoeld is opgeslagen moet deze op kamertemperatuur tot 25 °C worden gebracht gedurende 3 uur vóór stap 4 (infusie). Opslag bij 2 °C tot 8 °C langer dan 24 uur is alleen van toepassing op de preparatie van Remicade in de infuuszak.
4. Dien de infuusoplossing over een periode van niet minder dan de aanbevolen infusietijd toe (zie rubriek 4.2). Gebruik alleen een infuusset met een in-line, steriel, niet-pyrogeen filter met een lage eiwitbinding (poriegrootte 1,2 micrometer of minder). Aangezien er geen conserveringsmiddelen aanwezig zijn, wordt het aanbevolen om de toediening van de oplossing voor infusie zo spoedig mogelijk te laten starten en zeker binnen 3 uur na reconstitutie en verdunning. Als het niet onmiddellijk wordt gebruikt is de gebruiker verantwoordelijk voor de bewaartijden tijdens gebruik en condities voor gebruik en zijn deze normaal gesproken niet langer dan 24 uur bij 2 °C tot 8 °C, tenzij reconstitutie/verdunning heeft plaatsgevonden onder gecontroleerde en gevalideerde aseptische condities (zie rubriek 6.3 hierboven). Resterende oplossing voor infusie niet bewaren voor hergebruik.
5. Er is geen fysisch biochemisch compatibiliteitsonderzoek verricht naar de gelijktijdige toediening van Remicade en andere agentia. Dien Remicade dan ook niet gelijktijdig toe met andere agentia via dezelfde intraveneuze lijn.
6. Inspecteer Remicade vóór toediening visueel op deeltjes of verkleuring. Gebruik de oplossing niet als er ondoorzichtige deeltjes, verkleuring of vreemde deeltjes te zien zijn.
7. Al het ongebruikte geneesmiddel of afvalmateriaal dient te worden vernietigd overeenkomstig lokale voorschriften.

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

Janssen Biologics B.V.
Einsteinweg 101
2333 CB Leiden
Nederland

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

EU/1/99/116/001

EU/1/99/116/002

EU/1/99/116/003

EU/1/99/116/004

EU/1/99/116/005

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

Datum van eerste verlening van de vergunning: 13 augustus 1999.

Datum van laatste verlenging: 2 juli 2009.

10. DATUM VAN HERZIENING VAN DE TEKST

01/10/2024

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