

## **ANHANG I**

### **ZUSAMMENFASSUNG DER MERKMALE DES ARZNEIMITTELS**

## **1. BEZEICHNUNG DES ARZNEIMITTELS**

Remicade 100 mg Pulver für ein Konzentrat zur Herstellung einer Infusionslösung.

## **2. QUALITATIVE UND QUANTITATIVE ZUSAMMENSETZUNG**

Jede Flasche Remicade enthält 100 mg Infliximab, einen chimären, monoklonalen IgG1 Antikörper, der aus einer rekombinanten Zell-Linie mittels kontinuierlicher Perfusion kultiviert wird. Nach Rekonstitution enthält jeder ml 10 mg Infliximab. Hilfsstoffe siehe unter 6.1.

## **3. DARREICHUNGSFORM**

Pulver für ein Konzentrat zur Herstellung einer Infusionslösung.

## **4. KLINISCHE ANGABEN**

### **4.1 Anwendungsgebiete**

Remicade ist indiziert zur:

- Behandlung einer schwergradigen, aktiven Form von Morbus Crohn bei Patienten, die trotz einer vollständigen und adäquaten Therapie mit einem Kortikosteroid und/oder einem Immunsuppressivum auf diese Behandlung nicht ansprechen,
- Behandlung von Morbus Crohn mit Fistelbildung bei Patienten, die trotz einer vollständigen und adäquaten Therapie mit einer konventionellen Behandlung auf diese nicht ansprechen.

### **4.2 Dosierung, Art und Dauer der Anwendung**

Remicade wird bei Erwachsenen intravenös verabreicht. Es wurde nicht bei Kindern (0-17 Jahre) geprüft.

Die Behandlung mit Remicade ist unter der Überwachung eines Arztes durchzuführen, der in der Diagnose und Behandlung von entzündlichen Darmerkrankungen erfahren ist.

Alle Patienten, denen Remicade verabreicht wurde, sind nach der Infusion mindestens 1-2 Stunden auf Nebenwirkungen zu beobachten. Eine Notfallausrüstung muß zur Verfügung stehen.

Schwergradige, aktive Form von Morbus Crohn

5 mg/kg werden als intravenöse Infusion über einen Zeitraum von 2 Stunden verabreicht.

#### Morbus Crohn mit Fistelbildung

Einer ersten Infusion von 5 mg/kg, die über einen 2-stündigen Zeitraum verabreicht wird, folgen zusätzliche Infusionen von 5 mg/kg 2 und 6 Wochen nach der Erstinfusion.

#### Wiederholungsbehandlung

Falls die Anzeichen und Symptome der Erkrankung wieder auftreten, kann Remicade innerhalb von 14 Wochen nach der letzten Infusion wiederholt verabreicht werden. Die langandauernde Wirksamkeit der Wiederholungsbehandlung ist jedoch nicht gesichert.

Die wiederholte Verabreichung von Remicade 2 bis 4 Jahre nach vorheriger Infusion wurde mit einer verzögerten Überempfindlichkeitsreaktion bei einer signifikanten Anzahl von Patienten in Zusammenhang gebracht (siehe Abschnitt 4.4 und Abschnitt 4.8: "Verzögerte Überempfindlichkeitsreaktion"). Das Risiko einer verzögerten Überempfindlichkeitsreaktion nach wiederholter Verabreichung nach einem arzneimittelfreien Intervall von 15 Wochen bis 2 Jahren ist nicht bekannt. Daher kann eine wiederholte Anwendung nach einem arzneimittelfreien Intervall von 15 Wochen nicht empfohlen werden.

Hinweise für die Zubereitung und Verabreichung siehe Abschnitt 6.6.

### **4.3 Gegenanzeigen**

*Remicade ist kontraindiziert bei Patienten mit Sepsis oder mit klinisch manifesten Infektionen und/oder Abszessen.*

Remicade darf nicht Patienten verabreicht werden, die in der Anamnese eine vorbestehende Überempfindlichkeit gegenüber Infliximab (siehe Abschnitt 4.8), gegenüber murinen Proteinen oder irgendeinem der Hilfsstoffe aufweisen.

### **4.4 Warnhinweise und Vorsichtsmaßnahmen für die Anwendung**

Infliximab wurde mit akuten infusionsbedingten Reaktionen und einer verzögerten Überempfindlichkeitsreaktion in Zusammenhang gebracht. Diese unterscheiden sich im Zeitpunkt des Auftretens.

Akute infusionsbedingte Reaktionen treten während oder innerhalb von 2 Stunden nach der Infusion auf und sind während der ersten und zweiten Infusion am wahrscheinlichsten. Diese Wirkungen können auf die Infusionsgeschwindigkeit von Remicade zurückzuführen sein. Wenn infusionsbedingte Reaktionen auftreten, kann die Infusionsgeschwindigkeit verlangsamt oder die Infusion vorübergehend unterbrochen werden, bis die Symptome abklingen, um danach mit einer langsameren Geschwindigkeit wieder neu zu beginnen. Leichte und vorübergehende Reaktionen benötigen keine medizinische Behandlung oder ein Absetzen der Infusion. Einige Reaktionen können mäßig bis schwerwiegend sein und einer symptomatischen Behandlung bedürfen. Dabei ist zu erwägen, die Remicade-Infusion abubrechen. Notfallausrüstung und Notfallmedikation zur Behandlung dieser Reaktionen (z.B. Paracetamol, Antihistaminika, Kortikosteroide und/oder Adrenalin) müssen zum Sofortgebrauch zur Verfügung stehen. Patienten können z.B. mit Antihistaminika

und/oder Paracetamol zur Verhinderung leichter und vorübergehender Zwischenfälle vorbehandelt werden.

Bei einigen Patienten können sich gegen Infliximab gerichtete Antikörper (humane antichimäre Antikörper – HACA) bilden und schwerwiegende allergische Reaktionen verursachen. Diese Antikörper können nicht immer in Serumproben nachgewiesen werden. Falls schwerwiegende Reaktionen auftreten, sollte symptomatisch behandelt und Remicade abgesetzt werden.

Eine verzögerte Überempfindlichkeitsreaktion wurde bei einer signifikanten Anzahl von Patienten (25%) beobachtet, die mit Infliximab nach einem Zeitraum von 2 bis 4 Jahren ohne Infliximab-Behandlung wieder behandelt wurden. Anzeichen und Symptome beinhalteten Myalgie und/oder Arthralgie mit Fieber und/oder Hautausschlag. Einige Patienten entwickelten auch Pruritus, Gesichts-, Hand- oder Lippenödem, Dysphagie, Urtikaria, Hals- und/oder Kopfschmerzen. Weisen Sie Ihre Patienten darauf hin, sofortige medizinische Beratung zu suchen, wenn sie irgendwelche verzögerte Nebenwirkungen erleiden (siehe Abschnitt 4.8 “Verzögerte Überempfindlichkeitsreaktion”). Falls Patienten nach langer Zeit wieder behandelt werden, sollten sie auf Symptome und Anzeichen einer verzögerten Überempfindlichkeitsreaktion genau überprüft werden.

Infliximab führt bei Patienten mit Morbus Crohn nicht zu einer generalisierten Immunsuppression. Allerdings vermittelt der Tumor-Nekrose-Faktor alpha ( $TNF\alpha$ ) Entzündungen und moduliert zelluläre Immunantworten. Es besteht daher die Möglichkeit, daß Infliximab die normalen Immunantworten beeinträchtigt und durch die Unterdrückung des endogenen  $TNF\alpha$  den Patienten für opportunistische Infektionen prädisponiert. Patienten mit klinisch manifesten Infektionen und/oder Abszessen sollten vor der Behandlung mit Infliximab entsprechend behandelt werden. Die Unterdrückung des  $TNF\alpha$  kann auch die Symptome der Infektion wie Fieber maskieren. Die Elimination von Infliximab kann bis zu sechs Monate dauern. Eine genaue Überwachung der Patienten über diesen Zeitraum ist daher wichtig.

Der durch die Anti-TNF-Behandlung bedingte relative  $TNF\alpha$ -Mangel kann bei einer Untergruppe von genetisch prädisponierten Patienten zur Auslösung eines Autoimmunprozesses führen. Entwickelt ein Patient nach Behandlung mit Remicade Symptome, die auf ein Lupus-ähnliches Syndrom hinweisen und fällt der Antikörperbefund gegen doppelsträngige DNS positiv aus, muß die Behandlung abgebrochen werden (siehe Abschnitt 4.8: “Antinukleäre Antikörper (ANA)/Antikörper gegen doppelsträngige DNS (dsDNS)”).

Bei Kindern von 0-17 Jahren mit Morbus Crohn wurde die Behandlung mit Infliximab nicht untersucht. Solange keine Daten zu Sicherheit und Wirksamkeit bei Kindern vorliegen, sollte eine solche Behandlung vermieden werden.

Bei geriatrischen Patienten und Patienten mit Leber- oder Nierenerkrankung ist die Kinetik von Infliximab nicht untersucht worden.

#### **4.5 Wechselwirkungen mit anderen Arzneimitteln und sonstige Wechselwirkungen**

Gezielte Untersuchungen zu Wechselwirkungen mit anderen Arzneimitteln sind nicht durchgeführt worden.

#### 4.6 Schwangerschaft und Stillzeit

Für Infliximab gibt es keine Erfahrung zur Anwendung bei schwangeren Frauen. Wegen der TNF $\alpha$ -Hemmung könnte durch die Anwendung von Infliximab während der Schwangerschaft die normale Immunantwort des Neugeborenen beeinflusst werden. Entwicklungstoxizitätsstudien, die an Mäusen mit einem analogen Antikörper durchgeführt wurden, der die funktionelle Aktivität des murinen TNF $\alpha$  selektiv hemmt, liefern keinen Hinweis für Embryotoxizität oder Teratogenität (siehe Abschnitt 5.3 Präklinische Daten zur Sicherheit).

Die Verabreichung von Remicade während der Schwangerschaft wird nicht empfohlen. Gebärfähige Frauen sollten eine adäquate Empfängnisverhütung betreiben und diese für mindestens 6 Monate nach der letzten Remicade-Behandlung fortführen.

Es ist nicht bekannt, ob Infliximab in die Muttermilch übergeht oder systemisch nach der Aufnahme absorbiert wird. Wegen der Ausscheidung von Immunglobulinen über die Muttermilch, sollten Frauen mindestens 6 Monate lang nach der Remicade-Behandlung nicht stillen.

#### 4.7 Auswirkungen auf die Verkehrstüchtigkeit und das Bedienen von Maschinen

Nicht zutreffend.

#### 4.8 Nebenwirkungen

In klinischen Studien mit Remicade wurden Nebenwirkungen (Adverse Drug Reactions = ADRs), die vermutlich auf die Behandlung zurückzuführen waren, bei 31 % der mit Placebo behandelten Patienten und bei 53 % der mit Infliximab behandelten Patienten beobachtet. Vermutete behandlungsbedingte ADRs sind in der Tabelle 1 nach Organsystemen und nach der Häufigkeit (häufig > 1/100, < 1/10; selten > 1/1000, < 1/100) geordnet. Die Häufigkeitsangabe basiert auf dem vermehrten Auftreten von ADRs im Vergleich zu Placebo aus gepoolten Daten von klinischen Studien, in die 192 Patienten mit Placebo und 771 Patienten mit Infliximab (Morbus Crohn und rheumatoide Arthritis) eingeschlossen waren. Einige Nebenwirkungen hatten einen leichten bis mäßigen Schweregrad, und die am häufigsten betroffenen Organsysteme waren Respirationstrakt, Haut und Hautanhangsgebilde. Die häufigsten Ursachen für das Absetzen der Behandlung waren Dyspnoe und Urtikaria.

**Tabelle 1**  
**Nebenwirkungen in klinischen Studien**

Störungen der Resistenzmechanismen	Häufig:	Virale Infektionen (z.B. Influenza, Herpes Infektionen), Fieber
	Selten:	Abszess, Cellulitis, Candidose, Sepsis,

		verzögerte Wundheilung, bakterielle Infektion
Kollagen-Störungen	Selten:	Autoantikörper, LE-Syndrom, Abweichungen des Komplement-Systems
Blutbildstörungen	Selten:	Anämie, Leukopenie, Lymphadenopathie, Lymphozytose, Lymphopenie und Neutropenie
Psychiatrische Störungen	Selten:	Depression, Verwirrtheit, Agitation, Amnesie, Apathie, Nervosität, Somnolenz
Störungen des zentralen und peripheren Nervensystems	Häufig:	Kopfschmerzen, Schwindel/Benommenheit
Seh- und Hörstörungen	Selten:	Konjunktivitis, Endophthalmitis, Keratokonjunktivitis
Kardiovaskuläre Störungen	Häufig: Selten:	Erhöhter Blutdruck, Erröten Ekchymose/Hämatom, erniedrigter Blutdruck, Synkope, Petechien, Thrombophlebitis, Bradykardie, Herzklopfen, Gefäßspasmus
Störungen des Respirationssystems	Häufig: Selten:	Infektion des oberen Respirationstrakts, Infektion des unteren Respirationstrakt (z.B. Bronchitis, Pneumonie), Dyspnoe, Sinusitis Epistaxis, Bronchospasmus, Pleuritis, allergische Reaktion des Respirationstrakts
Störungen des Gastrointestinalsystems	Häufig: Selten:	Übelkeit, Diarrhoe, Abdominalschmerz, Dyspepsie Obstipation
Störungen der Leber und Gallenwege	Selten:	Cholezystitis
Störungen der Haut und Anhangsgebilde	Häufig: Selten:	Hautausschlag, Pruritus, Urtikaria, vermehrtes Schwitzen, trockene Haut Mykosen der Haut/Onychomykose, Ekzem/Seborrhoe, Hordeolum, Blasenbildung, Furunkulose, periorbitales Ödem, Hyperkeratose, Photosensibilitätsreaktionen, Rosacea, Verruca
Störungen des Muskel- und Skelettsystems	Selten:	Myalgie, Arthralgie
Störungen der Nieren und Harnwege	Häufig: Selten:	Harnwegsinfektion Pyelonephritis, Pyurie
Störungen des Reproduktionssystems		

	Selten:	Vaginitis
Gesamtkörperstörungen	Häufig:	Ermüdung, Brustschmerz
	Selten:	Ödeme, Hitzewallungen, Infusionssyndrom
Störungen bei der Anwendung/an der Verabreichungsstelle		
	Selten:	Reaktion an der Injektionsstelle

Infusionsbedingte Reaktionen: In den klinischen Studien kam es bei 17 % der mit Infliximab behandelten Patienten im Vergleich zu 7 % der mit Placebo behandelten Patienten zu einer infusionsbedingten Reaktion während der Infusion oder innerhalb von 2 Stunden nach der Infusion. Ungefähr 4 % der Infusionen waren von nicht-spezifischen Symptomen wie Fieber oder Schüttelfrost, 1 % von Pruritus oder Urtikaria, 1 % von kardiopulmonalen Reaktionen (primärer Brustschmerz, erniedrigter Blutdruck, erhöhter Blutdruck oder Dyspnoe) und 0,1 % von kombinierten Symptomen wie Pruritus/Urtikaria und kardiopulmonalen Reaktionen begleitet. Zwölf dieser infusionsbedingten Reaktionen (0,4 %) hatten das Absetzen der Behandlung zur Folge und klangen mit oder ohne medizinische Therapie ab. Infusionsbedingte Reaktionen traten eher während der ersten (8 %) und weniger bei den weiteren Infusionen (zweite, 7 %; dritte, 6 %; und vierte, 4 %; usw.) auf.

Verzögerte Überempfindlichkeit: In einer klinischen Studie an 40 Patienten mit einer Wiederholungsbehandlung mit Infliximab nach einem Zeitraum von 2 bis 4 Jahren ohne Infliximab-Behandlung erlitten 10 Patienten Nebenwirkungen, die sich 3 bis 12 Tage nach der Infusion manifestierten. Bei 6 von diesen Patienten wurden die Wirkungen als schwerwiegend angesehen. Anzeichen und Symptome beinhalteten Myalgie und/oder Arthralgie mit Fieber und/oder Hautausschlag. Einige Patienten entwickelten auch Pruritus, Gesichts-, Hand- oder Lippenödem, Dysphagie, Urtikaria, Hals- und/oder Kopfschmerzen.

HACA: Patienten, die HACA entwickelten, neigten eher zu infusionsbedingten Nebenwirkungen. Der Einsatz von nicht-kortikosteroidalen Immunsuppressiva senkte die Häufigkeit infusionsbedingter Reaktionen. HACA wurden bei 47 von 199 Patienten (24 %) mit immunsuppressiver Therapie nachgewiesen und bei 33 von 90 Patienten (37 %) ohne immunsuppressive Therapie. Aufgrund von methodischen Mängeln schließt ein negativer HACA-Nachweis nicht die Anwesenheit von HACA aus. Patienten, die hohe HACA-Titer entwickelten, zeigten Anzeichen einer verminderten Wirksamkeit.

Infektionen: In den klinischen Studien erlitten 26 % der mit Infliximab behandelten Patienten im Vergleich zu 16 % der mit Placebo behandelten Patienten Infektionen. Schwerwiegende Infektionen, wie z.B. Pneumonie, wurden bei jeweils 4 % der mit Infliximab behandelten Patienten und der mit Placebo behandelten Patienten beobachtet (siehe Abschnitt 4.4 Warnhinweise und Vorsichtsmaßnahmen für die Anwendung).

Lymphoproliferative Erkrankungen: Bei Patienten mit Morbus Crohn und chronischer Polyarthrit, die mit Infliximab behandelt wurden, traten in einzelnen Fällen Lymphome und Myelome auf. Diese lagen jedoch innerhalb der in der Literatur beschriebenen Inzidenzbereiche für diese Erkrankungen. Es ist unbekannt, ob die

wiederholte Verabreichung von Infliximab die Entstehung dieser Erkrankungen verursachen kann.

Antinukleäre Antikörper (ANA)/ Antikörper gegen doppelsträngige DNS (dsDNS): In den klinischen Prüfungen stieg die Anzahl der mit Infliximab behandelten Patienten mit positivem ANA-Befund von 43 % vor der Behandlung auf 54 % bei der letzten Evaluierung. dsDNS-Antikörper entwickelten sich bei etwa 12 % der mit Infliximab behandelten Patienten. Klinische Symptome, die auf ein Lupus-ähnliches Syndrom hindeuten, traten in seltenen Fällen auf. Nach dem Absetzen der Infliximab-Behandlung normalisierte sich der dsDNS-Antikörperspiegel wieder.

#### **4.9 Überdosierung**

Einmaldosen von bis zu 20 mg/kg wurden ohne toxische Wirkungen verabreicht. Es liegt keine klinische Erfahrung zur Überdosierung vor.

### **5. PHARMAKOLOGISCHE EIGENSCHAFTEN**

#### **5.1 Pharmakodynamische Eigenschaften**

Pharmakotherapeutische Gruppe: Selektiv immunsuppressive Wirkstoffe, ATC-Code: LO4AA12.

Pharmakodynamische Eigenschaften: Infliximab ist ein chimärer, monoklonaler, human-muriner Antikörper, der mit hoher Affinität sowohl an lösliche als auch an transmembrane Formen von TNF $\alpha$ , aber nicht an Lymphotoxin- $\alpha$  (TNF $\beta$ ) bindet. Infliximab hemmt die funktionale Aktivität von TNF $\alpha$  bei einer Vielzahl von *in vitro* Bioassays. *In vivo* bildet Infliximab rasch stabile Komplexe mit menschlichem TNF $\alpha$ , ein Vorgang, der mit dem Verlust der TNF $\alpha$ -Bioaktivität einhergeht.

Die histologische Evaluierung von Colonbiopsien, die vor und vier Wochen nach der Verabreichung von Infliximab gewonnen wurden, ergab eine deutliche Reduktion an nachweisbarem TNF $\alpha$ . Die Behandlung von Morbus Crohn-Patienten mit Infliximab ging darüber hinaus mit einer deutlichen Reduktion des normalerweise erhöhten Entzündungsmarkers im Serum, dem C-reaktiven Protein (CRP), einher. Die periphere Gesamtzahl der weißen Blutzellen war bei den mit Infliximab behandelten Patienten nur unwesentlich verändert, wobei sich die Änderungen der Lymphozyten-, Monozyten- und Neutrophilenanzahl im Normalbereich bewegten. Mononukleäre Zellen aus dem peripheren Blutkreislauf von Patienten, die mit Infliximab behandelt wurden, sprachen im Vergleich zu denjenigen von unbehandelten Patienten mit einer uneingeschränkten Proliferation auf Stimuli an. Darüber hinaus wurden im Anschluß an eine Behandlung mit Infliximab keine wesentlichen Veränderungen der Zytokinproduktion durch stimulierte PBMC beobachtet. Eine Analyse von mononukleären Zellen aus der Lamina propria, die durch eine Biopsie der intestinalen Mukosa gewonnen wurden, zeigte, daß die Behandlung mit Infliximab die Anzahl von Zellen reduzierte, die in der Lage waren, TNF $\alpha$  und Interferon $\gamma$  zu exprimieren. Zusätzliche histologische Studien erbrachten den Nachweis, daß eine Behandlung mit Infliximab die Infiltration von Entzündungszellen in den betroffenen Darmbereichen und die Anzahl von Entzündungsmarkern an diesen Stellen verringerte.



### *Klinische Wirksamkeit*

Die Verträglichkeit und Wirksamkeit von Infliximab wurden bei 108 Patienten mit einer mäßigen bis schwergradigen, aktiven Form von Morbus Crohn (Morbus Crohn-Aktivitätsindex (CDAI)  $\geq 220 \leq 400$ ) in einer randomisierten, doppelt geblindeten, placebokontrollierten Dosis-Wirkungsstudie überprüft. Von diesen 108 Patienten wurden 27 mit der empfohlenen Dosierung von 5 mg/kg Infliximab behandelt. Alle Patienten hatten auf konventionelle Therapieformen nicht angemessen angesprochen. Die gleichzeitige Verabreichung stabiler Dosen konventioneller Therapien war zulässig und 92 % der Patienten erhielten weiterhin diese Arzneimittel.

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

In Woche 4 war nach einer einmaligen Dosis der Studienmedikation bei 22/27 (81 %) der mit Infliximab behandelten Patienten, die eine Dosis von 5 mg/kg erhielten, im Vergleich zu 4/25 (17 %) der mit Placebo behandelten Patienten ein klinisches Ansprechen erkennbar ( $p < 0,001$ ). Ebenfalls in Woche 4 wurde bei 13/27 (48 %) der mit Infliximab behandelten Patienten im Vergleich zu 1/25 (4 %) der mit Placebo behandelten Patienten eine klinische Remission (CDAI  $< 150$ ) erreicht. Der Beginn des Ansprechens wurde innerhalb von 2 Wochen beobachtet, das maximale Ansprechen wurde nach 4 Wochen erreicht. Bei der letzten Untersuchung nach 12 Wochen war bei 13/27 (48 %) der mit Infliximab behandelten Patienten immer noch ein Ansprechen vorhanden.

Die Verträglichkeit und Wirksamkeit wurde auch in einer randomisierten, placebokontrollierten Doppelblindstudie an 94 Patienten mit Morbus Crohn mit Fistelbildung überprüft, deren Fisteln mindestens seit 3 Monaten bestanden. Einunddreißig von diesen Patienten wurden mit 5 mg/kg Infliximab behandelt. Ungefähr 93 % der Patienten hatten vorher eine antibiotische oder immunsuppressive Behandlung erhalten.

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

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

## 5.2 Pharmakokinetische Eigenschaften

Einmalige intravenöse Infusionen von 1, 5, 10 oder 20 mg/kg Infliximab führten zu einem linearen, dosisproportionalen Anstieg der maximalen Serumkonzentration ( $C_{\max}$ ) sowie der Fläche unter der Konzentration-Zeit-Kurve (AUC). Das Verteilungsvolumen im steady state ( $V_d$ ) war von der verabreichten Dosis unabhängig und deutete darauf hin, daß Infliximab hauptsächlich in das vaskuläre Kompartiment verteilt wird. Eine Zeitabhängigkeit der Pharmakokinetik wurde nicht beobachtet. Die Eliminationswege für Infliximab wurden nicht ermittelt. Bei der empfohlenen Einmaldosis von 5 mg/kg ergaben sich für Infliximab u.a. folgende mittlere, pharmakokinetische Werte:  $C_{\max} = 118$  Mikrogramm/ml,  $V_d = 3,0$  Liter und eine terminale Halbwertszeit von 9,5 Tagen. Bei dieser Dosis konnte Infliximab bei den meisten Patienten über 8 Wochen im Serum nachgewiesen werden. Bei Patienten verschiedener demographischer Gruppen oder mit Hinweisen auf eine leichte Funktionseinschränkung der Leber oder Nieren wurden keine größeren Unterschiede der pharmakokinetischen Werte beobachtet.

Das Verabreichungsschema von 3 Infusionen, das zur Behandlung der fistulösen Form von Morbus Crohn eingesetzt wurde (5 mg/kg in den Wochen 0, 2 und 6), führte zu einer leichten Akkumulation von Infliximab im Serum. Bei den meisten Patienten wurde Infliximab über 12 Wochen (Bereich von 4-28 Wochen) im Serum nachgewiesen.

## 5.3 Präklinische Daten zur Sicherheit

Infliximab zeigt keine Kreuzreaktion mit  $\text{TNF}\alpha$  anderer Spezies als Mensch und Schimpanse. Daher sind die konventionellen Daten zur präklinischen Sicherheit beschränkt. Studien zur Entwicklungs-toxizität, die an Mäusen mit einem analogen Antikörper durchgeführt wurden, der die funktionelle Aktivität von murinem  $\text{TNF}\alpha$  selektiv hemmt, lieferten keinen Hinweis für eine Verminderung der Reproduktionsfunktion, Embryotoxizität oder Teratogenität.

## 6. PHARMAZEUTISCHE ANGABEN

### 6.1 Hilfsstoffe

Saccharose, Polysorbat 80, Natriummonohydrogenphosphat, Natriumdihydrogenphosphat.

### 6.2 Inkompatibilitäten

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

### **6.3 Dauer der Haltbarkeit**

18 Monate.

Die chemische und physikalische Stabilität der hergestellten Lösung bei Raumtemperatur (25°C) wurde über 24 Stunden nachgewiesen. Da kein Konservierungsmittel vorhanden ist, wird empfohlen, die Verabreichung der Infusionslösung sobald wie möglich und innerhalb von 3 Stunden nach Zubereitung und Verdünnung zu beginnen.

### **6.4 Besondere Lagerungshinweise**

Bei 2°C – 8°C lagern. Nicht einfrieren.

### **6.5 Art und Inhalt des Behältnisses**

Remicade wird als lyophilisiertes Pulver (Infliximab 100 mg) in einzeln verpackten Durchstichflaschen zum einmaligen Gebrauch (Typ 1) mit Gummistopfen und Aluminium-bördelverschluß, der durch eine Kunststoffkappe geschützt ist, geliefert.

### **6.6 Hinweise für die Handhabung**

1. Berechnen Sie die Dosis und die Anzahl der benötigten Remicade-Durchstichflaschen. Jede Remicade-Durchstichflasche enthält 100 mg Infliximab. Berechnen Sie das benötigte Gesamtvolumen an hergestellter Remicade-Lösung.
2. Lösen Sie den Inhalt jeder Remicade-Durchstichflasche mit 10 ml Wasser für Injektionszwecke auf. Verwenden Sie dazu eine Spritze mit einer 21G- oder kleineren Nadel. Entfernen Sie die Kappe von der Durchstichflasche und reinigen Sie die Oberseite mit 70 %igem Alkohol. Führen Sie die Spritzennadel durch die Mitte des Gummistopfens ein und lassen Sie das Wasser für Injektionszwecke an der Flascheninnenwand entlangrinnen. Sehen Sie von einer Verwendung der Durchstichflasche ab, wenn diese kein Vakuum aufweist. Schwenken Sie die Lösung vorsichtig durch Drehen der Durchstichflasche, um das lyophilisierte Pulver aufzulösen. Vermeiden Sie ein zu langes oder zu heftiges Bewegen. NICHT SCHÜTTELN. Eine Schaumbildung der Lösung bei der Herstellung ist nicht ungewöhnlich. Lassen Sie die Lösung fünf Minuten lang stehen. Prüfen Sie, ob die Lösung farblos bis hellgelb und opalisierend ist. Da es sich bei Infliximab um ein Protein handelt, können sich in der Lösung einige wenige feine, durchscheinende Partikel bilden. Verwenden Sie die Lösung nicht, wenn opake Partikel, eine Verfärbung oder andere Fremdpartikel vorhanden sind.
3. Verdünnen Sie das Gesamtvolumen der aufgelösten Remicade-Dosis auf 250 ml in 0,9 %iger Natriumchlorid-Infusionslösung, indem Sie der 250-ml-Glasflasche oder dem 250-ml-Infusionsbeutel das Volumen an 0,9 %iger Natriumchlorid-Lösung entnehmen, das dem Volumen der hergestellten Remicade-Lösung entspricht. Fügen Sie die hergestellte Remicade-Lösung langsam zu der 250-ml-Glasflasche oder dem 250-ml-Infusionsbeutel hinzu. Vermischen Sie die Lösung vorsichtig.

4. Die Infusionslösung muß über mindestens zwei Stunden (mit nicht mehr als 2 ml/Min.) verabreicht werden. Verwenden Sie ein Infusionsset mit einem sterilen, pyrogenfreien Inline-Filter mit geringer Proteinbindung (maximale Porengröße 1,2 µm). Da kein Konservierungsmittel zugesetzt ist, wird empfohlen, mit der Verabreichung der Lösung so bald wie möglich zu beginnen, jedoch innerhalb von 3 Stunden nach Rekonstitution und Verdünnung. Nicht verbrauchte Anteile der Lösung dürfen nicht für eine Wiederverwendung aufbewahrt werden.
5. Es wurden keine physikalisch-biochemischen Kompatibilitätsstudien zur Evaluierung der gleichzeitigen Verabreichung von Remicade mit anderen Mitteln durchgeführt. Remicade darf nicht gleichzeitig über dieselbe intravenöse Zuleitung mit anderen Wirkstoffen verabreicht werden.
6. Parenterale Arzneimittel sollten vor der Verabreichung visuell auf Fremdpartikel und Verfärbung überprüft werden. Lassen sich opake Partikel, Verfärbungen oder Fremdpartikel visuell feststellen, darf die Lösung nicht verwendet werden.
7. Nicht verbrauchte Lösungen müssen verworfen werden.

## **7. PHARMAZEUTISCHER UNTERNEHMER**

Centocor B.V.  
Einsteinweg 101  
2333 CB Leiden  
Niederlande

## **8. NUMMER(N) IM ARZNEIMITTELREGISTER DER EUROPÄISCHEN GEMEINSCHAFT**

EU/1/99/116/001

## **9. DATUM DER ZULASSUNG/VERLÄNGERUNG DER ZULASSUNG**

## **10. STAND DER INFORMATION**

## **ANHANG II**

- A. INHABER DER HERSTELLUNGSERLAUBNIS, DER FÜR DIE CHARGENFREIGABE VERANTWORTLICH IST, UND HERSTELLER DES ARZNEILICH WIRKSAMEN BESTANDTEILS BIOLOGISCHEN URSPRUNGS**
- B. BEDINGUNGEN DER GENEHMIGUNG FÜR DAS INVERKEHRBRINGEN**
- C. SPEZIFISCHE AUFLAGEN, DIE VOM INHABER DER GENEHMIGUNG FÜR DAS INVERKEHRBRINGEN ZU ERFÜLLEN SIND**

**A. INHABER DER HERSTELLUNGSERLAUBNIS, DER FÜR DIE CHARGENFREIGABE VERANTWORTLICH IST, UND HERSTELLER DES ARZNEILICH WIRKSAMEN BESTANDTEILS BIOLOGISCHEN URSPRUNGS**

Name und Anschrift des Herstellers des arzneilich wirksamen Bestandteils biologischen Ursprungs

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

Die Herstellungserlaubnis wurde am 27. Mai 1997 durch die Staatstoezicht op de Volksgezondheid, Sir W. Churchillaan 362, Risjwijk, Niederlande, erteilt.

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

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

Die Herstellungserlaubnis wurde am 27. Mai 1997 durch die Staatstoezicht op de Volksgezondheid, Sir W. Churchillaan 362, Risjwijk, Niederlande, erteilt.

**B. BEDINGUNGEN DER GENEHMIGUNG FÜR DAS INVERKEHRBRINGEN**

- **BEDINGUNGEN ODER EINSCHRÄNKUNGEN FÜR DIE ABGABE UND DEN GEBRAUCH, DIE DEM INHABER DER GENEHMIGUNG FÜR DAS INVERKEHRBRINGEN AUFERLEGT WERDEN**

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

**C. SPEZIFISCHE AUFLAGEN, DIE VOM INHABER DER GENEHMIGUNG FÜR DAS INVERKEHRBRINGEN ZU ERFÜLLEN SIND**

Der Inhaber der Genehmigung für das Inverkehrbringen hat innerhalb der vorgegebenen Zeit das folgende Studienprogramm abzuschließen, dessen Ergebnisse die Grundlage für den jährlichen Bewertungsbericht zum Nutzen-Risiko-Verhältnis bilden.

Klinische Aspekte

1. Der Antragsteller soll an der klinischen Studie ACCENT I (C0168T21) weiterhin teilnehmen und diese zum Abschluß bringen. ACCENT I soll bei

Patienten mit mäßig bis schwergradigen akuten Formen von Morbus Crohn durchgeführt werden, die 12 Monate lang behandelt wurden, wobei in Woche 30 und 54 Analysen durchzuführen sind. Eine der Behandlungsgruppen erhält eine anfängliche Behandlung mit 5 mg/kg gefolgt von einer erneuten Behandlung nach Wiederauftreten, zwei andere Gruppen erhalten eine anfängliche Behandlung mit 5 mg/kg in Woche 0, 2 und 6 mit Dauerbehandlung mit 5 mg/kg bzw. 10 mg/kg alle 8 Wochen. Bei der Auswertung ist die Aufrechterhaltung des festgestellten Nutzens anhand des Andauerns der klinischen Reaktion, die klinische Remission, die Schleimhautheilung und die Vermeidung einer Steroidbehandlung zu berücksichtigen. Ein Studienbericht über die Daten für Woche 30 ist abhängig von dem Zeitpunkt der Genehmigung durch die Kommission zeitgleich mit dem jährlichen PSUR (Periodic Safety Update Report – regelmäßig aktualisierter Sicherheitsbericht) im III./IV. Quartal 2001 zur Verfügung zu stellen. Der abschließende integrierte Bericht soll im III./IV. Quartal 2002 vorliegen.

2. Der Antragsteller soll die klinische Studie ACCENT II (C0168T26) einleiten und zu Ende führen. ACCENT II ist im zweiten Halbjahr 1999 bei Patienten mit fistulösem Morbus Crohn zu beginnen. Wie auch bei ACCENT I soll der Behandlungszeitraum 12 Monate betragen. Eine der Behandlungsgruppen erhält eine Behandlungsreihe (in Woche 0, 2 und 6); eine andere Gruppe erhält im Anschluß an die anfängliche Behandlungsreihe eine Dauerbehandlung mit 5 mg/kg. Bei der Auswertung ist die Aufrechterhaltung des festgestellten Nutzens anhand des Andauerns der Reaktion der Fistel und der vollständigen Schließung der Fistel als sekundärer Endpunkt zu berücksichtigen. Ein abschließender integrierter Bericht soll im III./IV. Quartal 2002 vorliegen. Centocor soll für beide ACCENT-Studien sowie vor alle vorangegangenen und laufenden Studien für einen Dreijahreszeitraum eine Sicherheitsnachfolgestudie erstellen.
3. Der Antragsteller soll ein Patientenregister führen, das insgesamt 5 000 Patienten mit Morbus Crohn in Nordamerika und Europa enthält. Das Patientenregister soll Daten zur Anwendung von Remicade unter realen Bedingungen sowie zu anderen Behandlungen enthalten. Die Patienten haben alle acht Wochen Fragebögen zu Lebensqualität und zu ihrer wirtschaftlichen Situation auszufüllen, anhand derer die klinischen Auswirkungen von Morbus Crohn sowie die Folgen in wirtschaftlicher und sozialer Hinsicht festgestellt werden sollen. Zweimal jährlich sind Berichte zu erstellen, die zeitgleich mit dem nächsten PSUR vorzulegen sind.
4. Der Antragsteller soll die pharmakokinetische Studie bei Kindern und Jugendlichen (C0168T23) abschließen. Die Ergebnisse der pharmakokinetischen Voranalysen sollen spätestens zeitgleich mit dem ersten sechsmonatlichen PSUR, etwa im I./II. Quartal 2000 vorliegen.

*Nach der Auswertung der pharmakokinetischen Phase soll der Antragsteller etwa 50 Kinder und Jugendliche untersuchen, um nachzuweisen, daß der zuvor bei erwachsenen Patienten beobachtete Nutzen und die beobachtete Sicherheit durchgängig sind. Der Zeitrahmen für diese Studie steht noch nicht endgültig fest.*

5. Der Antragsteller soll sich weiterhin intensiv um die Entwicklung eines HACA-Tests bemühen, der HACA (humane antichimäre Antikörper) bei Anwesenheit von Infliximab im Serum feststellen kann. Der Antragsteller soll über den Stand dieser Testentwicklung bei jedem PSUR informieren.
6. Der Antragsteller soll in den ersten beiden Jahren nach Erteilung der Genehmigung durch die Kommission in Abständen von sechs Monaten PSURs (regelmäßig aktualisierte Sicherheitsberichte) erstellen, in den folgenden drei Jahren im Abstand von jeweils einem Jahr und danach alle fünf Jahre.



**ANHANG III**  
**ETIKETTIERUNG UND PACKUNGSBEILAGE**

## **A. ETIKETTIERUNG**

## **ANGABEN AUF DER ÄUSSEREN UMHÜLLUNG BZW. BEI DEREN FEHLEN AUF DEM BEHÄLTNIS**

### **1. BEZEICHNUNG DES ARZNEIMITTELS**

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

### **2. ARZNEILICH WIRKSAME(R) BESTANDTEIL(E)**

Enthält 10 mg/ml Infliximab nach Auflösen in 10 ml Wasser für Injektionszwecke.

### **3. HILFSSTOFFE**

Hilfsstoffe: Saccharose, Polysorbat 80, Natriummonohydrogenphosphat und Natriumdihydrogenphosphat

### **4. DARREICHUNGSFORM UND INHALT**

1 Durchstechflasche 100 mg

### **5. ART(EN) DER ANWENDUNG**

Intravenöse Infusion nach Auflösung und Verdünnung  
Beiliegende Gebrauchsinformation vor dem Auflösen und der Anwendung lesen.

### **6. KINDERWARNHINWEIS, DASS DAS ARZNEIMITTEL FÜR KINDER UNERREICHBAR UND NICHT SICHTBAR AUFZUBEWAHREN IST**

Arzneimittel für Kinder unzugänglich aufbewahren.

### **7. GEGEBENENFALLS WARNHINWEISE**

### **8. VERFALLDATUM**

Verwendbar bis:

### **9. BESONDERE LAGERUNGSHINWEISE**

Bei 2°C – 8°C aufbewahren (im Kühlschrank).  
Nicht einfrieren.

**10. GEGEBENENFALLS BESONDERE VORSICHTSMASSNAHMEN FÜR DIE BESEITIGUNG VON NICHT VERWENDETEN ARZNEIMITTELN ODER DAVON STAMMENDEN ABFALLMATERIALIEN**

Nicht verwendete Lösung verwerfen.

**11. NAME UND ANSCHRIFT DES PHARMAZEUTISCHEN UNTERNEHMERS**

Zulassungsinhaber: Centocor B.V., Leiden, Niederlande

**12. NUMMER(N) IM ARZNEIMITTELREGISTER DER EUROPÄISCHEN GEMEINSCHAFT**

EU/1/99/116/001

**13. CHARGENBEZEICHNUNG**

CH.-B.:

**14. VERSCHREIBUNGSSTATUS/APOTHEKENPFLICHT**

Verschreibungspflichtig

**15. HINWEISE FÜR DEN GEBRAUCH**

Die zubereitete Lösung weiter mit 0,9 %iger Natriumchloridlösung zur Infusion verdünnen.

Nur zur einmaligen Anwendung.

## **MINDESTANGABEN AUF KLEINEN BEHÄLTNISSEN**

### **1. BEZEICHNUNG DES ARZNEIMITTELS SOWIE, FALLS ERFORDERLICH, ART(EN) DER ANWENDUNG**

Remicade 100 mg Pulver für ein Konzentrat zur Herstellung einer Infusionslösung

### **2. ART DER ANWENDUNG**

Zur intravenösen Infusion nach Auflösung und Verdünnung

### **3. VERFALLDATUM**

Verwendbar bis:

### **4. CHARGENBEZEICHNUNG**

CH.-B.:

### **5. INHALT NACH GEWICHT, VOLUMEN ODER EINHEITEN**

100 mg

Bei 2°C – 8°C aufbewahren.  
Nicht einfrieren.

Centocor B.V.  
Leiden, Niederlande

## **B. PACKUNGSBEILAGE**

## GEBRAUCHSINFORMATION

**Lesen Sie die gesamte Packungsbeilage sorgfältig durch, bevor Sie mit der Anwendung dieses Arzneimittels beginnen.**

- Heben Sie die Packungsbeilage auf. Vielleicht möchten Sie diese später nochmals lesen.
- Wenn Sie weitere Fragen haben, wenden Sie sich bitte an Ihren Arzt oder Apotheker.
- Dieses Arzneimittel wurde Ihnen persönlich verschrieben.

### **Diese Packungsbeilage beinhaltet:**

1. Was Remicade ist und wofür es angewendet wird
2. Hinweise vor der Anwendung von Remicade
3. Wie Remicade anzuwenden ist
4. Mögliche Nebenwirkungen
5. Hinweise zur Aufbewahrung von Remicade

**Remicade** 100 mg Pulver für ein Konzentrat zur Herstellung einer Infusionslösung

Der arzneilich wirksame Bestandteil ist Infliximab

Die sonstigen Bestandteile sind Saccharose, Polysorbat 80, Natriummonohydrogenphosphat und Natriumdihydrogenphosphat.

Centocor B.V.  
Einsteinweg 101  
2333 CB Leiden  
Niederlande

### **1. WAS REMICADE IST UND WOFÜR ES ANGEWENDET WIRD**

Remicade wird als Pulver für ein Konzentrat zur Herstellung zu einer Infusionslösung in einzeln verpackten Flaschen zum Einmalgebrauch geliefert. Bevor Remicade Ihnen verabreicht werden kann, muß es mit Wasser zur Injektion und danach mit 0,9 % Natriumchloridlösung gemischt werden. Die zubereitete Lösung wird Ihnen über Ihre Armvene in einem Zeitraum von 2 Stunden verabreicht. Jede Flasche (Glasflasche) enthält 100 mg Infliximab.

Remicade ist eine Art von Medikament, die den Entzündungsprozeß unterbricht. Der wirksame Bestandteil, Infliximab, ist ein monoklonaler Antikörper aus einer Human-Maus-Zell-Linie. Monoklonale Antikörper sind Proteine, die bestimmte andere Proteine erkennen und binden.

Infliximab bindet an ein sehr spezifisches Protein (Tumor-Nekrose-Faktor alpha), von dem man annimmt, daß es Ihren Morbus Crohn verursacht.

Morbus Crohn ist eine entzündliche Darmerkrankung. Die Konzentration des natürlich vorkommenden Proteins, Tumor-Nekrose-Faktor alpha (TNF $\alpha$ ), ist bei Morbus Crohn erhöht. Remicade (Infliximab) ist ein TNF-Antikörper, der die negativen Auswirkungen von TNF verhindert. Remicade wird bei Patienten mit Morbus Crohn eingesetzt, um:

- eine schwergradige, aktive Form der Erkrankung zu behandeln, die auf Kortikosteroide und/oder Immunsuppressiva nicht angesprochen hat
- die Anzahl drainierender enterokutaner Fisteln (abnorme, vom Darm ausgehende Öffnungen durch die Haut) zu reduzieren, die auf andere Medikamente/ Operationen nicht angesprochen haben.

## **2. HINWEISE VOR DER ANWENDUNG VON REMICADE**

### **Remicade darf nicht angewendet werden,**

*wenn Sie eine vorbestehende schwerwiegende Überempfindlichkeit oder Allergie gegen Bestandteile des Produkts oder gegen Maus-Proteine (murine Proteine) haben oder wenn Sie eine Infektion oder einen Abszeß haben. Sie müssen das mit ihrem Arzt besprechen.*

### **Seien Sie mit Remicade besonders vorsichtig.**

Es liegen keine Untersuchungen zur Behandlung von Kindern (0-17 Jahre) mit Remicade vor. Die Anwendung sollte daher bei ihnen vermieden werden.

Spezifische Untersuchungen mit Remicade bei älteren Patienten oder bei Patienten mit Leber- oder Nierenerkrankung sind nicht durchgeführt worden.

Einige mit Remicade behandelte Patienten hatten allergische Reaktionen innerhalb von 2 Stunden nach Erhalt des Arzneimittels. Diese waren im allgemeinen leicht bis mäßig. In seltenen Fällen waren sie jedoch schwerwiegender. Die Symptome dieser Reaktionen waren meist Hautausschlag, Nesselausschlag, Ermüdung, pfeifende Atmung, Schwierigkeit beim Atmen und/oder niedriger Blutdruck. Die Symptome treten am häufigsten bei der ersten und zweiten Verabreichung des Arzneimittels auf. Wenn Sie diese Symptome bemerken, berichten Sie dies bitte Ihrem Arzt. Wenn die Symptome bei Ihnen während der Infusion auftreten, kann Ihr Arzt die Infusionsgeschwindigkeit verlangsamen, so daß die Verabreichung Ihres Arzneimittels länger dauert. Ihr Arzt kann die Verabreichung auch abbrechen, bis die Symptome verschwunden sind und danach die Verabreichung des Arzneimittels wieder beginnen. Ihr Arzt kann auch die Symptome mit anderen Arzneimitteln (Paracetamol, Antihistaminika, Kortikosteroide, Bronchodilatoren und/oder Adrenalin) behandeln. Meistens können Sie noch Remicade erhalten, auch wenn Symptome auftreten. In einigen Fällen jedoch kann Ihr Arzt entscheiden, daß es für Sie das Beste ist, kein Remicade mehr zu erhalten.

Die wiederholte Verabreichung nach einer arzneimittelfreien Zeit von 15 Wochen wird nicht empfohlen.

Wenn Ihnen die letzte Remicade-Dosis vor 2 oder mehr Jahren gegeben wurde und Ihnen Remicade wieder verabreicht wird, ist es möglich, daß Sie eine allergische Reaktion 3 bis 12 Tage nach der Infusion haben. Diese Reaktion kann schwerwiegend sein. Die Anzeichen und Symptome sind schwache oder schmerzhaft Muskeln, Hautausschlag, Fieber, Gelenk- oder Kieferschmerz, Hand- und Gesichtsschwellung, Schluckbeschwerden, Juckreiz, Hals- und/oder Kopfschmerzen. Zur Behandlung dieser Symptome benachrichtigen Sie bitte sofort Ihren Arzt.

Sie können leichter an Infektionen erkranken.



In seltenen Fällen können sich bei Ihnen Anzeichen und Symptome einer Erkrankung entwickeln, die Lupus genannt wird (anhaltender Hautausschlag, Fieber, Gelenkschmerz und Müdigkeit). Wenn diese Symptome auftreten und Blutuntersuchungen zeigen, daß es dazu kommen kann, wird die Remicade-Behandlung abgebrochen werden. Mit entsprechender Behandlung werden die Symptome im allgemeinen abklingen.

Im allgemeinen nehmen Patienten mit Morbus Crohn mehrere Arzneimittel, die ihrerseits Nebenwirkungen verursachen können. Falls bei Ihnen zusätzliche Nebenwirkungen oder irgendwelche neue Symptome auftreten, berichten Sie bitte dies Ihrem Arzt.

#### **Schwangerschaft**

Remicade sollte Ihnen nicht verabreicht werden, wenn Sie schwanger sind. Wenn Ihnen Remicade verabreicht wird, müssen Sie eine Schwangerschaft mittels einer geeigneten Methode zur Schwangerschaftsverhütung während der Behandlung und mindestens 6 Monate lang nach der letzten Remicade-Infusion verhindern.

#### **Stillzeit**

Es ist nicht bekannt, ob Infliximab in die Muttermilch übergeht. Falls Sie eine stillende Mutter sind, wird Ihr Arzt Ihnen empfehlen, nach der Remicade-Behandlung mit dem Stillen aufzuhören.

#### **Verkehrstüchtigkeit und das Bedienen von Maschinen:**

Nicht zutreffend.

#### **Bei Anwendung von anderen Medikamenten:**

Bitte informieren Sie Ihren Arzt, wenn Sie andere Medikamente einnehmen bzw. vor kurzem eingenommen haben, auch wenn es sich um nicht verschreibungspflichtige Arzneimittel handelt.

Informationen zu möglichen Wechselwirkungen von Remicade mit anderen Arzneimitteln liegen nicht vor.

### **3. WIE REMICADE ANZUWENDEN IST**

Die empfohlene Dosis bei einer schwergradigen, aktiven Form von Morbus Crohn ist eine Infusion von 5 mg/kg Körpergewicht.

Die Dosisempfehlung zum Verschluß enterokutaner Fisteln beträgt ebenso 5 mg/kg Körpergewicht: Sie erhalten 2 und 6 Wochen nach der ersten Infusion zwei zusätzliche Dosen von 5 mg/kg.

Nach Verdünnung wird Remicade über die Vene verabreicht, normalerweise über die Ihres Armes.

Bei einer schwergradigen, aktiven Erkrankung erhalten Sie eine einmalige Behandlung mit Remicade. Falls eine Erkrankung mit Fistelbildung vorliegt, erhalten Sie normalerweise 2 und 6 Wochen nach der ersten Dosis weitere Dosen. Falls die Anzeichen und Symptome Ihrer Erkrankung wieder auftreten, können Sie wieder

behandelt werden. Bei einer wiederholten Behandlung nach einem Intervall von 14 Wochen oder länger, ist das Risiko einer allergischen Reaktion erhöht. Ihr Arzt wird das mit Ihnen besprechen.

Jedesmal, wenn Sie behandelt werden, dauert es mindestens 2 Stunden, bis Remicade über Ihre Vene verabreicht ist. Nach der Verabreichung von Remicade müssen Sie noch mindestens 1-2 Stunden bleiben, bevor Sie nach Hause gehen können. Ihre Behandlung wird von einem Arzt überwacht, der auf die Behandlung von Darmerkrankungen spezialisiert ist.

**Wenn Sie eine größere Menge von Remicade angewendet haben, als Sie sollten:** Einmaldosen von bis zu 20 mg/kg wurden ohne toxische Wirkungen verabreicht. Es gibt keine Erfahrung mit Überdosierung.

#### **4. MÖGLICHE NEBENWIRKUNGEN**

Wie alle Arzneimittel kann Remicade Nebenwirkungen haben. Die meisten Nebenwirkungen sind leicht bis mäßig. Jedoch können einige schwerwiegend sein und einer Behandlung bedürfen. Nebenwirkungen können bis zu sechs Monate nach der letzten Infusion auftreten.

**Benachrichtigen Sie bitte unverzüglich Ihren Arzt, wenn Sie eines von folgenden Anzeichen bemerken:**

- Schmerzen oder Schmerzhaftigkeit in Brust, Muskeln, Gelenken oder Kiefer
- Schwellung von Händen, Füßen, Knöcheln, Gesicht. Schwellung von Lippen, Mund oder Hals, die Schwierigkeiten beim Schlucken oder Atmen verursachen kann
- Fieber
- Hautausschlag
- Juckreiz

Benachrichtigen Sie so schnell wie möglich Ihren Arzt, falls Sie eines folgender Anzeichen bemerken:

- Anzeichen einer Infektion
- Kurzatmigkeit
- Probleme beim Wasserlassen
- Veränderungen in der Art Ihres Herzschlags, zum Beispiel wenn Sie bemerken, daß es schneller schlägt.
- Benommenheit
- Ermüdung
- Heiserkeit
- Husten

Informieren Sie bitte Ihren Arzt, wenn Sie Nebenwirkungen bemerken, die nicht in dieser Packungsbeilage aufgeführt sind.

#### **5. HINWEISE ZUR AUFBEWAHRUNG VON REMICADE**

Arzneimittel für Kinder unzugänglich aufbewahren

Sie dürfen das Arzneimittel nach dem auf dem Etikett und dem Umkarton angegebenen Verfalldatum nicht mehr verwenden.

Bei 2°C – 8°C aufbewahren (im Kühlschrank).

Nicht einfrieren.

Die zubereitete, verdünnte Infusionslösung ist bei Raumtemperatur (25°C)

24 Stunden haltbar, aber aus bakteriologischen Gründen wird empfohlen, sie sobald wie möglich zu verwenden. Beginnen Sie die Infusion innerhalb von 3 Stunden nach Auflösung und Verdünnung.

Remicade wird Ihnen nicht verabreicht, wenn undurchsichtige Teilchen, Verfärbung oder andere Fremdteilchen vorhanden sind.

**Stand der Information:**

## **Weitere Angaben**

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

### **België/Belgique/Belgien**

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

### **Luxembourg/Luxemburg**

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

### **Danmark**

Hvedemarken 12  
DK-3520 Farum  
Tlf: + 45-44 95 50 66

### **Nederland**

Maarssenbroeksedijk 4  
NL-3606 AN Maarssen  
Tel: + 31-(0)30 240 88 88

### **Deutschland**

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

### **Österreich**

Badener Strasse 23  
A-2514 Traiskirchen  
Tel: + 43-(0)2252 502-0

### **Ελλάδα**

Αγίου Δημητρίου 63  
GR-174 55 Αλιμος  
τηλ.: + 30-1 98 97 300

### **Portugal**

Casal do Colaride  
Aigualva  
P-2735 Cacém  
Tel: +351-(0)1 431 25 31

### **España**

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

### **Suomi/Finland**

Riihitontuntie 14A/Rietomtevägen 14 A  
FIN-02200 Espoo/Esbo  
Puh/Tfn: + 358-(0)9 613 55 51

### **France**

92 rue Baudin  
F-92300 Levallois-Perret  
Tél: + 33-(0)1 41 06 35 00

### **Sverige**

Box 27190  
S-102 52 Stockholm  
Tfn: + 46-(0)8 522 21 500

### **Ireland**

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

### **United Kingdom**

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

### **Italia**

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

## **ANWEISUNGEN ZUM ORDNUNGSGEMÄSSEN GEBRAUCH FÜR DAS PFLEGEPERSONAL**

### ***Anweisungen zum Gebrauch und Umgang – Rekonstitution, Dilution und Verabreichung***

1. Berechnen Sie die Dosis und die Anzahl der benötigten Remicade-Durchstichflaschen. Jede Remicade-Durchstichflasche enthält 100 mg Infliximab. Berechnen Sie das benötigte Gesamtvolumen an hergestellter Remicade-Lösung.
2. Lösen Sie den Inhalt jeder Remicade-Durchstichflasche mit 10 ml Wasser für Injektionszwecke auf. Verwenden Sie dazu eine Spritze mit einer 21G- oder kleineren Nadel. Entfernen Sie die Kappe von der Durchstichflasche und reinigen Sie die Oberseite mit 70 %igem Alkohol. Führen Sie die Spritzennadel durch die Mitte des Gummistopfens ein und lassen Sie das Wasser für Injektionszwecke an der Flascheninnenwand entlangrinnen. Sehen Sie von einer Verwendung der Durchstichflasche ab, wenn diese kein Vakuum aufweist. Schwenken Sie die Lösung vorsichtig durch Drehen der Durchstichflasche, um das lyophilisierte Pulver aufzulösen. Vermeiden Sie ein zu langes oder zu heftiges Bewegen. NICHT SCHÜTTELN. Eine Schaumbildung der Lösung bei der Herstellung ist nicht ungewöhnlich. Lassen Sie die Lösung fünf Minuten lang stehen. Prüfen Sie, ob die Lösung farblos bis hellgelb und opalisierend ist. Da es sich bei Infliximab um ein Protein handelt, können sich in der Lösung einige wenige feine, durchscheinende Partikel bilden. Verwenden Sie die Lösung nicht, wenn opake Partikel, eine Verfärbung oder andere Fremdpartikel vorhanden sind.
3. Verdünnen Sie das Gesamtvolumen der aufgelösten Remicade-Dosis auf 250 ml in 0,9 %iger Natriumchlorid-Infusionslösung, indem Sie der 250-ml-Glasflasche oder dem 250-ml-Infusionsbeutel das Volumen an 0,9 %iger Natriumchlorid-Lösung entnehmen, das dem Volumen der hergestellten Remicade-Lösung entspricht. Fügen Sie die hergestellte Remicade-Lösung langsam zu der 250-ml-Glasflasche oder dem 250-ml-Infusionsbeutel hinzu. Vermischen Sie die Lösung vorsichtig.
4. Die Infusionslösung muß über mindestens zwei Stunden (mit nicht mehr als 2 ml/Min.) verabreicht werden. Verwenden Sie ein Infusionsset mit einem sterilen, pyrogenfreien Inline-Filter mit geringer Proteinbindung (maximale Porengröße 1,2 µm). Da kein Konservierungsmittel zugesetzt ist, wird empfohlen, mit der Verabreichung der Lösung so bald wie möglich zu beginnen, jedoch innerhalb von 3 Stunden nach Rekonstitution und Verdünnung. Nicht verbrauchte Anteile der Lösung dürfen nicht für eine Wiederverwendung aufbewahrt werden.
5. Es wurden keine physikalisch-biochemischen Kompatibilitätsstudien zur Evaluierung der gleichzeitigen Verabreichung von Remicade mit anderen Mitteln durchgeführt. Remicade darf nicht gleichzeitig über dieselbe intravenöse Zuleitung mit anderen Wirkstoffen verabreicht werden.
6. Parenterale Arzneimittel sollten vor der Verabreichung visuell auf Fremdpartikel und Verfärbung überprüft werden. Lassen sich opake Partikel, Verfärbungen oder Fremdpartikel visuell feststellen, darf die Lösung nicht verwendet werden.
7. Nicht verbrauchte Lösungen müssen verworfen werden.