

Datum: 04.07.2006
Kontakt: Dr. Reinhard Berger
Abteilung: Institut Pharmakovigilanz & Medizinprodukte
Tel. / Fax: +43 (0) 505 55-36201, Durchwahl Fax 36209
E-Mail: reinhard.berger@ages.at
Unser Zeichen: 16-A-060621-639-A
Ihr Zeichen: ...

Information des Bundesamtes für Sicherheit im Gesundheitswesen über Maßnahmen zur Gewährleistung der Arzneimittelsicherheit und Sicherheit von Medizinprodukten

Betreff: Remicade[®] 100mg Pulver für ein Konzentrat zur Herstellung einer
Infusionslösung
Zulassungsnummer: EU/1/99/116/001-003
Zulassungsinhaber: Centocor NL
Wirksamer Bestandteil: Infliximab

Wichtiger Hinweis zum Auftreten von Fällen hepato-splenoaler T-Zell-Lymphome bei Jugendlichen und jungen Erwachsenen mit Morbus Crohn, die mit REMICADE[®] (Infliximab) behandelt wurden

Sehr geehrte Damen und Herren,

Das Bundesamt für Sicherheit im Gesundheitswesen teilt mit:

REMICADE[®] ist ein monoklonaler Antikörper, der TNF- α blockiert. REMICADE[®] ist angezeigt zur Behandlung von Erwachsenen mit rheumatoider Arthritis, Morbus Crohn, Spondylitis ankylosans, Psoriasis-Arthritis, Psoriasis und Colitis ulcerosa.

- Seit der Zulassung im Jahre 1998 wurden unter der Therapie mit REMICADE[®] sechs Fälle von hepato-splenoalen T-Zell-Lymphomen bei Patienten mit Morbus Crohn beschrieben. Fünf dieser Fälle traten bei Patienten in der Altersgruppe zwischen 12 und 19 Jahren auf. Alle Patienten erhielten eine Begleittherapie mit Azathioprin oder 6-Mercaptopurin.
- Zwischen September 1998 und Februar 2006 wurden weltweit geschätzt rund 270 000 Patienten mit Morbus Crohn mit Infliximab behandelt, darunter ca. 10 000 Patienten unter 18 Jahren in den USA.
- Es kann nicht ausgeschlossen werden, dass bei Patienten, die mit REMICADE[®] behandelt werden, ein Risiko für die Entwicklung eines hepato-splenoalen T-Zell-

Lymphoms besteht. Für die zugelassene Indikation des Morbus Crohn bei Erwachsenen und für andere zugelassene Indikationen ist das Nutzen-Risiko-Verhältnis jedoch nach wie vor positiv.

- Die in der EU gültigen Fach- und Gebrauchsinformationen wurden entsprechend aktualisiert (siehe unten).
- Die Erkenntnisse werden zurzeit genauer analysiert.

Das hepatosplenale T-Zell-Lymphom ist eine sehr seltene Form des Non-Hodgkin-Lymphoms (NHL). Das Auftreten wird am häufigsten bei männlichen Jugendlichen und jungen erwachsenen Männern berichtet. Die Inzidenz des hepatosplenalen T-Zell-Lymphoms in der Allgemeinbevölkerung ist nicht bekannt, da seit der Beschreibung als eigenständiger Lymphom-Subtyp zu Beginn der 1990er Jahre in der medizinischen Literatur nur ca. 150 Fälle beschrieben wurden. Das klinische Bild ist in der Regel durch eine ausgeprägte Hepatosplenomegalie, eine ausgeprägte Beteiligung des Knochenmarks und eine Zytopenie (meist Thrombozytopenie) gekennzeichnet. Die Patienten können eine Symptomatik wie bei einem B-Zell-Lymphom zeigen, wie Fieber, Gewichtsverlust und Nachtschweiß, allerdings ohne Lymphadenopathie und ohne relevante Lymphozytose im peripheren Blut. Der Tumor exprimiert einen von zwei T-Zell-Rezeptor-Phänotypen ($\gamma\delta$ oder $\alpha\beta$). Der klinische Verlauf der Erkrankung ist sehr aggressiv und führt bei den meisten Patienten innerhalb von 2 Jahren nach der Diagnosestellung zum Tod. In der medizinischen Literatur wurden auch drei Fälle hepatosplenaler T-Zell-Lymphome bei Patienten mit Morbus Crohn beschrieben, die eine Langzeittherapie mit Azathioprin erhielten." Auch bei Patienten, die nach einer allogenen Organtransplantation eine immunsuppressive Dauertherapie erhielten, wurden Fälle hepatosplenaler T-Zell-Lymphome beschrieben. Diese Fälle traten in der Regel mehrere Jahre nach der Transplantation auf. Viele dieser Patienten erhielten Azathioprin zusätzlich zu anderen Immunsuppressiva. Sowohl Azathioprin als auch 6-Mercaptopurin sind mutagen und als Verursacher von Chromosomenaberrationen beim Tier und beim Menschen bekannt. Azathioprin wird beim Menschen als karzinogen eingestuft.

Centocor und AESCA Pharma GmbH möchten eine sichere und wirksame Anwendung von REMICADE[®] gewährleisten und verpflichten sich, Ihnen jeweils die aktuellste Fachinformation zu REMICADE[®] zur Verfügung zu stellen. Falls Sie Fragen haben oder weitere Informationen zur Anwendung von REMICADE[®] benötigen, wenden Sie sich bitte an den Medizinischen Informationsdienst zu REMICADE[®] bei AESCA Pharma GmbH (Frau Kuhn (02252 502-2013) oder Herrn Mag. Punz (02252 502-2050)).

Bitte melden Sie der AGES PharmMed Austria und der Firma AESCA alle unerwünschten Reaktionen, einschließlich aller Fälle von Tumorerkrankungen, im Zusammenhang mit Remicade[®].

Der Zulassungsinhaber, vertreten durch die Firma AESCA, hat die Fachärzte für Gastroenterologie, Rheumatologen und die, an den Studien beteiligten Fachärzte für Pädiatrie informiert.