



07.03.2022

Infliximab (Remicade[®], Flixabi[®], Inflectra[™], Remsima[®] und Zessly[®]): Anwendung von Lebendimpfstoffen bei Säuglingen, die *in utero* oder über das Stillen exponiert waren

Sehr geehrte Damen und Herren,

die Zulassungsinhaber von Infliximab-haltigen Arzneimitteln möchten Sie in Abstimmung mit der Europäischen Arzneimittelagentur (EMA) und dem Bundesinstitut für Impfstoffe und biomedizinische Arzneimittel (Paul-Ehrlich-Institut, PEI) über den folgenden Sachverhalt informieren:

Zusammenfassung

Säuglinge, die gegenüber Infliximab *in-utero* (d. h. während der Schwangerschaft) exponiert waren

- **Infliximab ist plazentagängig und wurde bis zu 12 Monate nach der Geburt im Serum von Säuglingen nachgewiesen. Säuglinge könnten nach Exposition *in utero* ein erhöhtes Infektionsrisiko haben, einschließlich für schwerwiegende disseminierte Infektionen, die tödlich verlaufen können.**
- **Lebendimpfstoffe (z. B. BCG-Impfstoff) sollten Säuglingen, die *in utero* gegenüber Infliximab exponiert waren, bis 12 Monate nach der Geburt nicht gegeben werden.**
- **Falls ein eindeutiger klinischer Nutzen für den jeweiligen Säugling besteht, könnte die Anwendung eines Lebendimpfstoffs zu einem früheren Zeitpunkt in Betracht gezogen werden, falls kein Infliximab-Serumspiegel beim Säugling nachweisbar ist oder die**

Anwendung von Infliximab auf das erste Trimester der Schwangerschaft beschränkt war.

Säuglinge, die gegenüber Infliximab über die Muttermilch exponiert waren

- **Niedrige Spiegel Infliximab wurden in Muttermilch nachgewiesen. Nach Exposition über die Muttermilch wurde Infliximab auch im Serum von Säuglingen nachgewiesen.**
- **Die Anwendung von Lebendimpfstoffen bei Säuglingen, die gestillt werden, während die Mutter Infliximab erhält, wird nicht empfohlen, außer ein Infliximab-Serumspiegel ist beim Säugling nicht nachweisbar.**

Hintergrundinformationen zu den Sicherheitsbedenken

Infliximab ist ein chimärer, human-muriner, monoklonaler Antikörper (Immunoglobulin G1 [IgG1]), der spezifisch humanes TNF α bindet. In der Europäischen Union ist er zugelassen zur Behandlung von rheumatoider Arthritis, Morbus Crohn (bei Erwachsenen und Kindern), Colitis ulcerosa (bei Erwachsenen und Kindern), ankylosierender Spondylitis, Psoriasis-Arthritis und Psoriasis.

Anwendung von Lebendimpfstoffen bei Säuglingen, die *in utero* gegenüber Infliximab exponiert waren

Infliximab ist plazentagängig und wurde bis zu 12 Monate nach der Geburt im Serum von Säuglingen nachgewiesen, die *in utero* gegenüber Infliximab exponiert waren (Julsgaard et al, 2016). Diese Säuglinge könnten ein erhöhtes Infektionsrisiko haben, einschließlich für schwerwiegende disseminierte Infektionen, die tödlich verlaufen können. Das schließt disseminierte Bacillus-Calmette-Guérin (BCG)-Infektionen ein, die nach Anwendung von BCG-Lebendimpfstoff nach der Geburt berichtet wurden.

Daher wird eine Wartezeit von 12 Monaten nach der Geburt empfohlen, bevor Lebendimpfstoffe bei Säuglingen angewendet werden, die *in utero* gegenüber Infliximab exponiert waren.

Falls ein eindeutiger klinischer Nutzen für den jeweiligen Säugling besteht, könnte die Anwendung eines Lebendimpfstoffs zu einem früheren Zeitpunkt in Betracht gezogen werden, falls kein Infliximab-Serumspiegel beim Säugling nachweisbar ist oder die Anwendung von Infliximab auf das erste Trimester der Schwangerschaft beschränkt war (wenn der Plazentaübertritt von IgG als minimal erachtet wird).

Anwendung von Lebendimpfstoffen bei Säuglingen, die über die Muttermilch gegenüber Infliximab exponiert waren

Begrenzte Daten aus der publizierten Literatur zeigen, dass niedrige Spiegel von Infliximab in Muttermilch nachgewiesen wurden, mit einer Konzentration von bis zu 5 % des mütterlichen Infliximab-Serumspiegels (Fritzsche et al, 2012).

Nach Exposition über die Muttermilch wurde Infliximab auch im Serum von Säuglingen nachgewiesen. Die systemische Exposition eines gestillten Säuglings ist voraussichtlich gering, da Infliximab zum Großteil im Gastrointestinaltrakt abgebaut wird.

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

Produktinformationstexte

Die Fachinformationen, Gebrauchsinformationen und Patientenkarten für Infliximab werden aktualisiert, um die aktuellen Empfehlungen bezüglich der Anwendung von Lebendimpfstoffen bei Säuglingen, die *in utero* oder über die Muttermilch exponiert waren, widerzuspiegeln. Patienten, die mit Infliximab behandelt werden, sollte die Gebrauchsinformation und die Patientenkarte ausgehändigt werden. Frauen, die mit Infliximab behandelt werden, sollten über die Wichtigkeit aufgeklärt werden, die Anwendung von (Lebend)-Impfstoffen mit den Ärzten des Säuglings zu besprechen, sollten sie schwanger werden oder beabsichtigen zu stillen, während sie Infliximab erhalten.

Aufforderung zur Meldung von Nebenwirkungen

Die Meldung des Verdachts auf Nebenwirkungen nach der Zulassung ist von großer Wichtigkeit. Sie ermöglicht eine kontinuierliche Überwachung des Nutzen-Risiko-Verhältnisses des Arzneimittels. Angehörige von Gesundheitsberufen sind aufgefordert, jeden Verdachtsfall einer Nebenwirkung dem Zulassungsinhaber oder dessen örtlichen Vertreter zu melden.

Alternativ können Verdachtsfälle von Nebenwirkungen auch dem

Bundesinstitut für Impfstoffe und biomedizinische Arzneimittel
Paul-Ehrlich-Institut
Paul-Ehrlich-Str. 51-59
63225 Langen
Fax: +49 (0)6103 77 1234
E-Mail: Pharmakovigilanz1@pei.de

schriftlich oder elektronisch über das Internet (www.pei.de – Arzneimittelsicherheit – Pharmakovigilanz – Meldeformulare / Online Meldung),

oder gemäß Berufsrecht an die jeweilige Arzneimittelkommission gemeldet werden.

Bitte melden Sie unter Nennung des Handelsnamens und der Chargennummer.

Dieser Rote-Hand-Brief betrifft alle **Infliximab-haltigen Arzneimittel** und ist von den unten aufgeführten Firmen erstellt worden.

Kontaktinformationen der Unternehmen

Remicade: MSD Sharp & Dohme GmbH, Levelingstr. 4a, 81673 München, Tel.: 0800/673 673 673, Fax: 0800/673 673 329, E-Mail: e-mail@msd.de

Flixabi: Biogen GmbH, Riedenburger Straße 7, 81677 München, Telefon +49 89 99617-0

Inflectra: Pfizer Pharma GmbH, Linkstr. 10, 10785 Berlin, www.pfizer.de

Remsima: Celltrion Healthcare Hungary Kft., 1062 Budapest, Ungarn, www.celltrionhealthcare.de, E-Mail: infoDE@celltrionhc.com, Medizinische Information: Tel.: +0251 60935 611

Zessly: Hexal AG, Industriestraße 25, 83607 Holzkirchen, Tel: 08024/908 0, Fax: 08024/908 1290, E-Mail: medwiss@hexal.com

Literaturverzeichnis

Fritzsche J, Pilch A, Mury D et al. Infliximab and adalimumab use during breastfeeding. *J Clin Gastroenterol.* 2012; 46:718-9. doi: 10.1097/MCG.0b013e31825f2807. PMID: 22858514.

Julsgaard M, Christensen LA, Gibson PR, et al. Concentrations of adalimumab and infliximab in mothers and newborns, and effects on infection. *Gastroenterology.* 2016; 151:110-119. doi: 10.1053/j.gastro.2016.04.002. Epub 2016 Apr 8. PMID: 27063728.