

Қазақстан Республикасы
Денсаулық сақтау министрлігі
Фармация комитеті Төрағасының
2018 жылғы “15” маусым
№ N015590 бұйрығымен
БЕКІТІЛГЕН

**Дәрілік затты медициналық
қолдану жөніндегі нұсқаулық
Ремикейд®**

Саудалық атауы
Ремикейд®

Халықаралық патенттелмеген атауы
Инфликсимаб

Дәрілік түрі
Вена ішіне енгізуге арналған ерітінді дайындау үшін концентрат дайындауға арналған 100 мг лиофилизацияланған ұнтақ.

Құрамы
Бір құтының ішінде
белсенді зат - 100 мг инфликсимаб,
қосымша заттар: натрий дигидрофосфаты, натрий гидрофосфаты, сахароза, полисорбат 80.

Сипаттамасы
Ақ түсті балқытусыз және механикалық қоспаларсыз таблетка түріндегі лиофилизацияланған масса.
Қалыпқа келтірілген ерітінді: түссізден сәл сарғыш түске дейінгі сәл бозаңданатын сұйықтық.

Фармакотерапиялық тобы
Иммунодепрессанттар. Альфа ісіктер некрозы факторының тежегіштері (TNF- alfa). Инфликсимаб.
АТХ коды L04AB02

Фармакологиялық қасиеттері

Фармакокинетикасы

Инфликсимабтың 1, 3, 5, 10 немесе 20 мг/кг дозалардағы бір реттік вена ішілік инфузиялары қан сарысуында ең жоғары концентрациясының (C_{max}) және концентрация-уақыт қисығы астындағы ауданының (AUC) дозаға тәуелді жоғарылауына әкелді.

Тепе-тең күйде таралу көлемі (V_d медианасы 3,0-ден 4,1 литрге дейін) енгізілген дозаға байланысты болмай, инфликсимабтың көбінесе тамыр арнасында таралуын көрсетеді. Фармакокинетикаға уақытша тәуелденуі байқалмады. Инфликсимаб жолын қадағалау мүмкін еместігіне орай (бұл IgG болғандықтан), дәрілік заттың шығарылу жолы белгісіз. Өзгермеген инфликсимаб несептен табылмаған. Ревматоидты артриті бар пациенттердің жасына немесе салмағына байланысты клиренсінің немесе таралу көлемінің ешбір елеулі айырмашылықтары анықталмаған.

Бауыр немесе бүйрек аурулары бар пациенттер қатысқан зерттеулер сияқты, егде жастағы пациенттердің қатысуымен де инфликсимаб фармакокинетикалық зерттеулері жүргізілмеген.

Бір реттік 3, 5 немесе 10 мг/кг дозалар енгізілгенде C_{max} медианалық көрсеткіштері, тиісінше, 77, 118 және 277 мкг/мл құрады. Осы дозаларда соңғы жартылай ыдырау кезеңінің медианасы 8-ден 9,5 күнге дейін өзгеріп отырады. Пациенттердің көпшілігінде қан сарысуында инфликсимаб Крон ауруы бар пациенттерге ұсынылған 5 мг/кг бір реттік дозаны кем дегенде 8 апта бойы енгізуден кейін және ревматоидты артриті бар пациенттерге әр 8 апта режимінде 3 мг/кг демеуші дозаны енгізгенде анықталды.

Инфликсимабты қайта қолдану (Крон ауруының фистула түзетін түріне шалдыққан пациенттерге 0, 2 және 6 апталарда 5 мг/кг дозада, ревматоидты артриті бар пациенттерге әр 4 немесе 8 аптада 3 немесе 10 мг/кг дозаларда) екінші дозадан кейін инфликсимабтың қан сарысуында мардымсыз жинақталуымен қатар жүрді. Әрі қарай препараттың клиникалық мәнді жиналуы байқалмаған. Крон ауруының фистула түзетін түріне шалдыққан пациенттердің көпшілігінде инфликсимаб қан сарысуында ем басталуынан кейін 12 апта ішінде (4-тен 28 аптаға дейінгі диапазон) анықталған.

Балалар жасындағы пациенттер

Спецификалық емес ойық жаралы колиті ($n^*=60$), Крон ауруы ($n=112$), ювенильді ревматоидты артриті ($n=117$) және Кавасаки ауруы ($n=16$) бар 2 айлықтан 17 жасқа дейінгі жас диапазонындағы пациенттерден алынған деректер бойынша қауымдық фармакокинетикалық талдау нәтижелері инфликсимабтың дене салмағына әсер ету деңгейінің дозаға байланыссыз тәуелділігін көрсетті.

Ремикейд® препаратын 5 мг/кг дозада сызба бойынша әр 8 аптада қолданудан кейін 6 жастан 17 жасқа дейінгі балалардағы инфликсимабтың болжамды медианалық тепе-тең әсер етуі (AUC_{ss} тепе-тең күйдегі «плазма – уақыт концентрациясы» қисығы астындағы ауданы) препараттың ересектердегі болжамды медианалық тепе-тең әсер етуінен шамамен 20% төмен болып шықты. Тексерілген пациенттер саны шектеулі болса да, 2 жас - < 6 жас аралығындағы балаларда AUC_{ss} болжамды медианалық мәні ересектердегіден шамамен 40% аз болды.

*n- тексерілген пациенттер саны

Фармакодинамикасы

Әсер ету механизмі

Инфликсимаб, Ремикейд® препаратының белсенді заты – бұл альфа-ісіктер некрозы факторының (ИФ-α) ерітілетін де, жарғақша аралық та түрлерімен жоғары тектестік дәрежесінде байланысатын, бірақ α лимфотоксинімен (ИФ-β) байланыспайтын тышқан гибридомаларынан рекомбинантты ДНҚ технологиясы көмегімен алынатын химерлік адам-тышқан моноклональді IgG1 класты антидене.

Көптеген *in vitro* биосынамаларына сай, инфликсимаб ИФ-α функционалдық белсенділігін тежейді. Инфликсимаб адам ИФ-α конститутивті экспрессиясы нәтижесінде полиартрит дамыған трансгенді тышқандарда аурудың дамуына жол бермеген, ал препарат ауру басталған соң енгізілгенде буындардың эрозияланған беткейлерінің жазылуына ықпал еткен. Инфликсимаб *in vivo* жағдайларында адамның ИФ-α тұрақты кешендерін тез түзеді, бұл ИФ-α биобелсенділігінің төмендеуіне әкеледі.

Ревматоидты артриті бар пациенттерде ауру белсенділігінің жоғарылауымен өзара байланысты буындарда жоғары ИФ-α концентрациясы анықталған. Ревматоидты артриті бар пациенттерді Ремикейд® препаратымен емдеу буындарда қабыну ошақтарының қабынған жасушалармен инфильтрациясының төмендеуіне, сондай-ақ жасушалық адгезия, хемоаттракция және тіндер зақымдануы арқылы болатын молекулалар экспрессиясының азаюына әкелді. Ремикейд® препаратымен емделуден кейін пациенттерде сарысулық интерлейкин 6 (ИЛ-6) және С-реактивті ақуыз (СРА) деңгейінің төмендеуі, сондай-ақ ревматоидты артриті бар және гемоглобині төмендеген пациенттерде, бастапқысымен салыстырғанда, гемоглобин деңгейінің жоғарылауы анықталды. *In vitro* митогенді стимуляция пациенттердің интактілі жасушаларымен салыстырғанда, қандағы шеткері лимфоциттер немесе тиісті пролиферациялық жауаптар санының елеулі төмендеуіне әкелмеген. Ремикейд® препаратымен псориазға шалдыққан пациенттерді емдеу эпидермис қабынуының төмендеуіне және псориаздық түйіндақтарда кератиноциттер дифференциациясының қалыпқа түсуіне әкелмеген. Псориаздық артриті бар пациенттерді Ремикейд® препаратымен қысқа мерзімді емдеу синовиальді қабықтарда және псориаздық өзгерген теріде Т-жасушалар және қан тамырлары санының азаюына алып келді.

Ремикейд® препаратын енгізуге дейін және одан кейін 4 аптадан соң алынған тоқ ішек биоптаттарын гистологиялық бағалау кезінде ИФ-α деңгейінің елеулі төмендеуі анықталған. Ремикейд® препаратымен Крон ауруы бар пациенттерді емдеу де жиі жоғарылайтын СРА - сарысулық қабыну маркерінің елеулі төмендеуіне әкелді. Ремикейд® препаратымен емделуден кейін, лимфоциттер, моноциттер және нейтрофилдер деңгейінің өзгерістері қалыпты мәндер шегінде болса да, шеткері лейкоциттердің жалпы саны тым аз ғана өзгерген. Ремикейд® алған пациенттерде, ем алмаған пациенттермен салыстырғанда, шеткері қанның моноклеарлы жасушаларының (ШҚМЖ) тітіркендіргіштерге пролиферациялық жауап беру қабілетінің өзгермегені айғақталды,

Ремикейд® препаратымен келесі емдеуде ШҚМЖ стимуляцияланған цитокиндер өнімінде елеулі өзгерістер байқалмаған. Ремикейд® препаратымен емдеуден кейін ішек шырышты қабығының биоптаттарынан бөлінген өзіндік пластинкалар моноклеарларын зерттеуде ИФ-α және интерферон-γ экспрессиясына қабілетін сақтаған жасушалар санының төмендеуі анықталған. Гистологиялық қосымша зерттеулерде көрсетілгендей, Ремикейд® препаратымен емдеу ішектің зақымданған аймақтарының қабынған жасушалармен инфильтрациясының төмендеуіне және бұл аймақтарда қабыну маркерлерінің азаюына әкелді. Ішек шырышты қабығының эндоскопиялық зерттеулерінде Ремикейд® препаратымен емделу аясында шырышты қабықтың жазылу дәлелдері алынған.

Қолданылуы

Ересектер

- аурудың белсенді фазасындағы және метотрексатты қоса, ауруды модификациялайтын ревматизмге қарсы препараттарға (АМРҚП) жауабы толық емес ересек пациенттерде, сондай-ақ бұрын басқа АМРҚП немесе метотрексатпен емделмеген белсенді фазадағы ауыр үдемелі ауруы бар ересек пациенттердегі ревматоидты артритте метотрексатпен біріктірілімде (пациенттерде Ремикейд® қолданылғанда буындардың құрылымдық зақымдану үдеуінің төмендегені рентгенологиялық көріністелді)
- кортикостероидтармен және/немесе иммунодепрессанттармен емге жауабы толық емес немесе ондай емді көтере алмаушылығы немесе оны жүргізуге медициналық қарсы көрсетілімдері бар ересек пациенттерде белсенді фазадағы орташа және ауыр дәрежелі Крон ауруында.
- дәстүрлі емге (антибиотиктер, дренаждау және иммунодепрессанттарды қоса) жауабы толық емес ересек пациенттерде белсенді фазадағы Крон ауруының фистула түзетін түрінде
- кортикостероидтар және б-меркаптопурин немесе азатиоприн қамтылатын емнің дәстүрлі әдістеріне жауабы толық емес немесе осы әдістерді көтере алмаушылығы немесе оларды жүргізуге медициналық қарсы көрсетілімдері бар ересек пациенттерде белсенді фазадағы орташа және ауыр дәрежедегі ойық жаралы колитте
- дәстүрлі емге жауабы толық емес ересектерде белсенді фазадағы ауыр дәрежедегі шорбуынданатын спондилоартритте
- метотрексатпен біріктірілімдегі алдыңғы АМАРП еміне жауабы толық емес ересектерде белсенді фазадағы үдемелі псориаздық артритте немесе метотрексатты көтере алмаушылығы немесе оны қолдануға қарсы көрсетілімдері бар пациенттерде монотерапия ретінде (Ремикейд® псориаздық артриті бар пациенттердің жалпы жай-күйін жақсартады, рентгенологиялық дәлелденген аурудың полиартикулярлық,

симметриялық қосалқы түріне шалдыққан пациенттерде шеткері буындардың құрылымдық зақымдануларының үдеуін төмендетеді)

- циклоспорин, метотрексат немесе ПУВА қамтылатын жүйелі емнің басқа түрлеріне жауабы толық емес, оларды көтере алмаушылығы немесе оларды қолдануға қарсы көрсетілімдері бар ересектерде ауырлығы орташа және ауыр дәрежедегі түйіндақтық псориазда.

Балалар

- кортикостероидтар, иммуномодуляторлар және біріншілік нутритивтік ем қамтылатын дәстүрлі емге жауап бермейтін немесе бұл әдістерді көтере алмаушылығы немесе оларды қолдануға қарсы көрсетілімдері бар 6-дан 17 жасқа дейінгі балалар мен жасөспірімдерде белсенді фазадағы ауыр дәрежелі Крон ауруында (Ремикейд® тек дәстүрлі иммунодепрессанттармен біріктірілімде зерттелді),

- кортикостероидтар және 6-меркаптопурин немесе азатиоприн қамтылатын дәстүрлі емге жауабы толық емес немесе осындай препараттарды көтере алмаушылығы немесе қолдануға медициналық қарсы көрсетілімдері бар 6-дан 17 жасқа дейінгі балалар мен жасөспірімдердегі ауыр белсенді ойық жаралы колитте.

Қолдану тәсілі және дозалары

Индукциялық ем

Ремикейд® препаратымен емдеуді ревматоидты артрит, ішектің қабыну ауруларын, шорбуынданатын спондилоартрит, псориаздық артрит немесе псориазды диагностикалау мен емдеуде жеткілікті тәжірибесі бар білікті дәрігер ғана тағайындай алады. Ремикейд® вена ішіне енгізілуі тиіс. Препарат инфузиясын препаратты вена ішіне енгізу кезінде болуы мүмкін асқынулармен таныс білікті медицина қызметкерлері ғана жасай алады. Емнен өтетін пациенттерге дәрінің тұжырымдамасын және пациенттің ерекше идентификациялық карточкасын беру қажет.

Ремикейд® препаратымен емделу кезінде қатарлас емді, мысалы, кортикостероидтармен және иммунодепрессанттармен түзету керек.

Дозалау режимі

Ересектер (≥ 18 жас)

Ревматоидты артрит

3 мг/кг дозада вена ішілік инфузия және бірінші инфузиядан кейін 2 және 6 аптада, соңынан әр 8 апта сайын 3 мг/кг дозада қосымша инфузиялар.

Ремикейд® метотрексатпен біріктірілімде тағайындалуы тиіс.

Қолжетімді бақылауларға сай, әдетте, клиникалық жауап ем басталған соң 12 апта ішінде дамиды. Аталған кезең аяқталғанда емге немесе оны жоғалтуға жауап толық болмаған жағдайда шамамен 1,5 мг/кг дозаны әр 8 апта сайын ең жоғары 7,5 мг/кг дейін сатылап арттыру нұсқасын қарастыруға болады. Әр 4 аптада 3 мг/кг препарат тағайындау нұсқасы да болуы мүмкін. Талапқа сай жауапқа жеткенде емдеуді таңдалған дозада және таңдалған жиілікте жалғастырған жөн. Емнің алғашқы 12 аптасында

немесе дозаны түзетуден соң емдік әсерге жетпеген пациенттерде емді жалғастырудың мақсатқа сай болуын мұқият саралау керек.

Белсенді фазадағы Крон ауруының орташа және ауыр дәрежесі

5 мг/кг дозада вена ішілік инфузия және 2 аптадан соң 5 мг/кг дозада қосымша инфузия. Жауап болмаған жағдайда 2 дозадан кейін Ремикейд® препаратымен ем тоқтатылуы тиіс. Қолжетімді деректер бірінші инфузиядан кейін 6 апта бойы жауапқа жетпеген пациенттерде Ремикейд® препаратымен емдеуді жалғастыруды қолдамайды.

Емге жауап берген пациенттердегі емді жалғастыру нұсқалары:

- Демеуші ем: бастапқы дозадан кейін 6 аптадан соң 5 мг/кг дозада, артынан әр 8 апта сайын қосымша инфузия немесе
- Препаратты қайта қолдану: симптоматика жаңғыруында 5 мг/кг дозада инфузия (төмендегі «Препаратты қайта қолдану» тармағын қараңыз).

Салыстырмалы деректер жеткіліксіз болса да, 5 мг/кг дозаға бастапқыда жауап берген, бірақ бұл жауапты жоғалтқан пациенттер үшін шектеулі қолжетімді деректер дозаны арттырғанда оның қалыпқа келу мүмкіндігін көрсетеді. Дозаны түзетуден кейін емдік пайдаға жетпеген пациенттерде емді жалғастыру мәселесін қарастыруға ерекше сақтықпен келу керек.

Белсенді фазадағы Крон ауруының фистулалық түрі

5 мг/кг дозада вена ішілік инфузия және бірінші инфузиядан кейінгі 2 және 6 аптада 5 мг/кг дозада қосымша инфузиялар. Жауап болмаса, 3 дозадан кейін Ремикейд® препаратымен ем тоқтатылуы тиіс.

Емдеуге жауап беретін пациенттерде емді жалғастыру нұсқалары:

- Демеуші ем: әр 8 апта сайын 5 мг/кг дозада қосымша инфузиялар немесе
- Препаратты қайта қолдану: симптоматика жаңғыруында 5 мг/кг дозада инфузия, соңынан әр 8 апта сайын 5 мг/кг дозада инфузиялар.

Салыстырмалы деректер жеткіліксіз болса да, 5 мг/кг дозаға бастапқыда жауап берген, бірақ бұл жауапты жоғалтқан пациенттер үшін шектеулі қолжетімді деректер дозаны арттырғанда оның қалыпқа келу мүмкіндігін көрсетеді. Дозаны түзетуден кейін емдік әсерге жетпеген пациенттерде емді жалғастырудың мақсатқа сай болуын мұқият саралау керек.

Крон ауруы бар пациенттерде симптоматика қайталануынан кейін емді жаңғырту тәжірибесі шектеулі, ал емді жалғастырудың баламалы стратегияларының қауіп/пайда арақатынасын салыстырмалы бағалау деректері жеткіліксіз.

Ойық жаралы колит

5 мг/кг дозада вена ішілік инфузия және бірінші инфузиядан кейінгі 2 және 6 аптада, соңынан әр 8 апта сайын 5 мг/кг дозада қосымша инфузиялар.

Қолжетімді деректерге сай, әдетте, клиникалық жауап ем басталған соң 14 апта ішінде, яғни үш доза енгізуден кейін дамиды. Осы уақыт аралығында емдік әсерге жетпеген пациенттерде емді жалғастырудың мақсатқа сай болуын мұқият саралау керек.

Шорбуынданатын спондилоартрит

5 мг/кг дозада вена ішілік инфузия және бірінші инфузиядан кейін 2 және 6 аптада, соңынан әр 6-8 апта сайын 5 мг/кг дозада қосымша инфузиялар. Егер жауап 6-шы аптаға дейін дамымаса (яғни 2 доза енгізген соң) Ремикейд® препаратымен ем тоқтатылуы тиіс.

Псориаздық артрит

5 мг/кг дозада вена ішілік инфузия және бірінші инфузиядан кейін 2 және 6 аптада, соңынан әр 8 апта сайын 5 мг/кг дозада қосымша инфузиялар.

Псориаз

5 мг/кг дозада вена ішілік инфузия және бірінші инфузиядан кейін 2 және 6 аптада, соңынан әр 8 апта сайын 5 мг/кг дозада қосымша инфузиялар. Егер жауап 14-ші аптаға дейін дамымаса (яғни, 4 доза енгізген соң) Ремикейд® препаратымен ем тоқтатылуы тиіс.

Крон ауруы және ревматоидты артриті бар пациенттерге препаратты қайта қолдану (реиндукциялық ем)

Симптоматиканың қайталануы жағдайында соңғы инфузиядан кейін 16 апта бойы Ремикейдті® қайта енгізуге болады. Клиникалық зерттеулерде баяу типті аса жоғары сезімталдық реакциялары сирек болды және бұл Ремикейд® препаратымен емдеудегі 1 жылдан аз үзілістен кейін болды. Ремикейд® препаратымен 16 аптадан аса емдеуден кейінгі үзілістен соң препаратты қайта енгізудің қауіпсіздігі мен тиімділігі туралы деректер жоқ. Бұл Крон ауруы және ревматоидты артриті бар пациенттерге қатысты.

Ойық жаралы колиті бар пациенттерге препаратты қайта қолдану

Препаратты 8 аптада бір реттен басқа режимде қайта енгізудің қауіпсіздігі мен тиімділігі анықталмаған.

Шорбуынданатын спондилоартриті бар пациенттерге препаратты қайта қолдану

Препаратты әр 6-8 аптада бір реттен басқа режимде қайта енгізудің қауіпсіздігі мен тиімділігі анықталмаған.

Псориаздық артриті бар пациенттерге препаратты қайта қолдану

Препаратты әр 8 аптада бір реттен басқа режимде қайта енгізудің қауіпсіздігі мен тиімділігі анықталмаған.

Псориазы бар пациенттерге препаратты қайта қолдану

Препаратты 20 аптадан артық алмаған, псориазы бар пациенттерге Ремикейд® препаратының бір реттік дозасын енгізудің шектеулі жиналған тәжірибесі, бастапқы индукциялық режиммен салыстырғанда, емдеу тиімділігінің төмендеуін және ауырлық дәрежесі жеңіл және орташа инфузиялық реакциялардың даму жиілігінің жоғарылауын білдіреді.

Аурудың кенет өршуінен кейінгі емдеуді реиндукциялық режимде жаңғыртудың шектеулі тәжірибесі, 8 апталық демеуші еммен салыстырғанда, күрделі түрлерін қоса, инфузиялық реакциялар жиілігінің артуын айғақтайды.

Әртүрлі көрсетілімдерде препаратты қайта қолдану

Егер демеуші ем тоқтатылған және емді жаңғырту қажеттілігі туындаған жағдайда реиндукциялық режимді пайдалану ұсынылмайды. Бұл

жағдайларда Ремикейд® препаратының бір реттік дозасын енгізу және жоғарыда сипатталған демеуші емге көшу ұсынылады.

Егде пациенттер (≥ 65 жас)

Егде жастағы пациенттердің қатысуымен Ремикейд® препаратына арнайы зерттеулер жүргізілмеген. Клиникалық зерттеулерде дәрілік препараттың клиренсі немесе таралу көлемінің жасқа байланысты елеулі айырмашылықтары болмаған. Егде жастағы пациенттерде дозаны түзету қажет емес. Егде жастағы пациенттерде Ремикейд® препаратының қауіпсіздігі туралы толығырақ ақпарат «Айрықша нұсқаулар» және «Жағымсыз әсерлері» бөлімдерінде берілген.

Бүйрек және/немесе бауыр функцияларының бұзылуы бар пациенттер

Пациенттердің бұл тобында Ремикейд® зерттелмеген. Дозалау бойынша нұсқаулар жоқ.

Балалар жасындағы пациенттер

Крон ауруы (6-дан 17 жасқа дейінгі балаларда)

5 мг/кг дозада вена ішілік инфузия және бірінші инфузиядан кейін 2 және 6 аптада, соңынан әр 8 апта сайын 5 мг/кг дозада қосымша инфузиялар. Қолжетімді деректер бастапқы 10 апта бойына емге жауап бермеген балалар мен жасөспірімдерде Ремикейд® препаратымен емдеуді жалғастыруды қолдамайды. Клиникалық әсерінің сақталуы үшін кейбір пациенттерге препарат енгізу аралығында қысқа үзіліс жасау, ал басқаларына – керісінше дозалар арасындағы үзілістің ұзағырақ болуы талап етіледі. Инфузиялар арасындағы үзіліс кемінде 8 аптаға дейін қысқартылған пациенттерде жағымсыз әсерлердің даму қаупі артуы мүмкін. Дозалау аралығын өзгерткенде емдеуден қосымша әсер болмаса, емді жалғастыру қажеттілігін мұқият бағалау керек.

Крон ауруы бар 6 жастан кіші балаларда Ремикейд® препаратының қауіпсіздігі мен тиімділігі зерттелмеген. Қазіргі сәтке дейін алынған фармакокинетикалық деректер «Фармакокинетикасы» бөлімінде берілген, бірақ 6 жасқа дейінгі балаларда препаратты оңтайлы қолдану сызбасы бойынша нұсқаулар құрастыру мүмкіндігі жоқ.

Ойық жаралы колит (6-дан 17 жасқа дейінгі балаларда)

Вена ішілік инфузия түріндегі 5 мг/кг бірінші инфузиядан кейінгі 2 және 6 аптадан соң, соңынан әр 8 апта сайын 5 мг/кг дозада инфузия түрінде қосымша енгізуге ұласады. Қолда бар деректерде препаратты бастапқы 8 апта бойы қолдану кезінде емге жауабы байқалмайтын балаларда Ремикейд® препаратын қосымша қолданудың мақсатқа сай екені расталмайды.

Ойық жаралы колиті бар 6 жастан кіші балаларда Ремикейд® препаратының қауіпсіздігі мен тиімділігі зерттелмеген. Қазіргі сәтке дейін алынған фармакокинетикалық деректер «Фармакокинетикасы» бөлімінде берілген, бірақ 6 жасқа дейінгі балаларда препаратты оңтайлы қолдану сызбасы бойынша нұсқаулар құрастыру мүмкіндігі жоқ.

Псориаз

Қазіргі сәтке дейін 18 жасқа дейінгі псориазы бар балалар мен жасөспірімдерде Ремикейд® препаратын қолдану қауіпсіздігі мен тиімділігі анықталмаған. Қазіргі сәтке дейін алынған деректер «Фармакокинетикасы» бөлімінде берілген, бірақ препаратты оңтайлы қолдану сызбасы бойынша нұсқаулар құрастыру мүмкіндігі жоқ.

Ювенильді идиопатиялық артрит, псориаздық артрит және шорбуынданатын спондилоартрит

Қазіргі сәтке дейін 18 жасқа дейінгі ювенильді идиопатиялық артриті, псориаздық артриті және шорбуынданатын спондилоартриті бар балалар мен жасөспірімдерде Ремикейд® препаратын қолдану қауіпсіздігі мен тиімділігі анықталмаған.

Қазіргі сәтке дейін алынған деректер «Фармакокинетикасы» бөлімінде берілген, бірақ препаратты оңтайлы қолдану сызбасы бойынша нұсқаулар құрастыру мүмкіндігі жоқ.

Ювенильді ревматоидты артрит

Қазіргі сәтке дейін 18 жасқа дейінгі ювенильді идиопатиялық артриті бар балалар мен жасөспірімдерде Ремикейд® препаратын қолдану қауіпсіздігі мен тиімділігі анықталмаған.

Қазіргі сәтке дейін алынған деректер «Жағымсыз әсерлері» және «Фармакокинетикасы» бөлімдерінде берілген, бірақ препаратты оңтайлы қолдану сызбасы бойынша нұсқаулар құрастыру мүмкіндігі жоқ.

Бүйрек және/немесе бауыр функциясының бұзылуы бар пациенттер

Пациенттердің бұл топтарында Ремикейд® зерттелмеген. Дозалау бойынша нұсқаулар жоқ.

Енгізу тәсілі

Ремикейд® вена ішіне 2 сағат бойы енгізілуі тиіс. Пациенттер инфузиядан кейін кемінде 1-2 сағат бойы жедел инфузиялық реакциялар тұрғысынан қадағалануы тиіс. Қасында оларды жоюға арналған дәрілер, соның ішінде адреналин, антигистаминді препараттар, кортикостероидтар және ауа өткізетін құрал болуы тиіс. Кейде антигистаминді препараттар, гидрокортизон және/немесе парацетамол қамтылуы мүмкін премедикация жүргізіледі, ал инфузиялық реакциялар қаупін төмендету үшін, әсіресе, егер ол бұрын дамыған болса, баяуырақ инфузия жүргізіледі.

Ересектердегі әртүрлі көрсеткіштерде инфузия уақытын азайту

Ремикейд® препаратының бірінші 2 сағаттық инфузиясының кемінде 3-ін қалыпты өткерген (индукциялық фаза) және демеуші ем алатын мұқият таңдалған ересек пациенттерде келесі инфузиялар ұзақтығын 1 сағаттан кем емес уақытқа дейін қысқарту мәселесін қарастыруға болады. Егер инфузия уақытын қысқарту соңынан инфузиялық реакциялар болса, келесісінде препарат енгізу жылдамдығын азайту керек. Препараттың > 6 мг/кг дозадағы инфузия ұзақтығын қысқарту зерттелмеген.

Препаратты дайындау және енгізу бойынша нұсқаулықтар төменде берілген.

Жұмыс істеу және жою кезіндегі айрықша сақтандыру шаралары

1. Қажетті дозаны және құтылар санын есептеңіз. Ремикейд® препаратының бір құтысы ішінде 100 мг инфликсимаб бар. Ремикейд® препаратының қалыпқа келтірілген ерітіндісінің жалпы қажетті көлемін есептеңіз.
2. Асептикалық жағдайларда құтылардың әрқайсысына ішіндегісін қалыпқа келтіру мақсатында №21 немесе кіші калибрлі ($\leq 0,8$ мм) инелі шприц көмегімен инъекцияға арналған 10 мл су қосыңыз. Алмалы-салмалы қалпақшаны шешіп алып, құтының жоғарғы бөлігін 70% спирт сіндірілген мақтамен сүртіңіз. Резеңке тығынның ортасы арқылы құтыға шприцтің инесін енгізіп, инъекцияға арналған су ағынын құтының шыны қабырғасына бағыттаңыз. Құтыны айналдырып, лиофилизацияланған ұнтақты ерітуге арналған ерітіндіні мұқият араластырыңыз. Ұзақ және қарқынды манипуляциялардан аулақ болу керек. **ҚҰТЫНЫҢ ІШИНДЕГІСІН ШАЙҚАМАҢЫЗ!** Сұйылтқанда ерітінді көбіктенуі мүмкін. Қалыпқа келтірілген ерітіндінің 5 минут тұра тұруына мүмкіндік беріңіз. Ерітіндінің түссізден ашық-сары түске дейін болуын және бозаңдануын тексеріңіз. Инфликсимаб ақуыз болып табылатындықтан ерітіндіде ұсақ бөлшектенген жартылай мөлдір бөлшектер түзілуі мүмкін. Егер оның құрамында мөлдір емес бөлшектер болса, түсі әдеттегіден өзгеше немесе қандай да бір бөгде қосылыстары болса, ерітіндіні пайдаланбаңыз.
3. Ремикейд® препаратының қалыпқа келтірілген ерітіндісінің жалпы көлемін инфузияға арналған натрий хлоридінің 0,9% ерітіндісін қосып, 250 мл дейін жеткізіңіз. Бұл үшін ішінде 250 мл натрий хлоридінің 0,9% ерітіндісі бар шыны құтыдан немесе инфузиялық қапшықтан Ремикейд® препаратының қалыпқа келтірілген ерітіндісінің көлеміне тең көлем шығарылады. Ремикейд® препаратының қалыпқа келтірілген ерітіндісінің бүкіл көлемін 250 мл инфузиялық құтыға немесе инфузиялық қапшыққа баяу қосыңыз. Ұқыпты араластырыңыз. Ремикейд® препаратының қалыпқа келтірілген ерітіндісін басқа еріткіштермен сұйылтпаңыз.
4. Вена ішіне енгізуге арналған ерітіндіні ұсынылған уақыт ішінде енгізіңіз. Бұл емшараға ақуыздарды байланыстыру деңгейі төмен (тесіктерінің көлемі 1,2 микрометрден аспайтын) стерильді апирогенді сүзгі орнатылған инфузиялық жүйелер сай келеді. Өнім құрамында консерванттар жоқ болғандықтан, инфузияға арналған ерітінді қалыпқа келтірілген және сұйылтылған сәттен бастап 3 сағат ішінде енгізілуі тиіс. Егер қалыпқа келтіру және сұйылту сатылары асептикалық жағдайларда жүргізілсе, инфузияға арналған Ремикейд® ерітіндісі 2-8°C сақталумен 24 сағат ішінде пайдаланылуы тиіс. Пайдаланылмаған ерітінді қайта қолдануға жарамсыз.
5. Ремикейд® препаратын басқа препараттармен бір мезгілде тағайындау мүмкіндігін бағалау үшін физикалық-биохимиялық үйлесімділік

зерттеулері жүргізілмеген. Ремикейдті® бір вена ішілік катетер арқылы басқа препараттармен бір мезгілде енгізуге болмайды.

6. Препараттың сыртқы түрінің бөгде қоспалары мен бояуын қарап бағалаңыз. Егер көзге көрінетін мөлдір емес қосылыстар, бояу өзгерісі немесе бөгде қоспалар болса, препаратты пайдаланбаңыз.

Пайдаланылмаған өнім және қалдық материалдар жергілікті талаптарға сәйкес жойылуы тиіс.

Жағымсыз әсерлері

Ремикейд® препаратының клиникалық зерттеулеріндегі ең жиі жағымсыз дәрілік реакциялар (ЖДР) бақылау тобындағы пациенттердің 16,5%-мен салыстырғанда, Ремикейд® препаратымен емдеу тобындағы пациенттердің 25,3%-да хабарланған жоғарғы тыныс алу жолдарының инфекциялары болды. ИНФ-α тежегіштерімен емдеумен байланысты Ремикейд® препараты үшін хабарланған ең күрделі ЖДР созылмалы вирустық В гепатитінің (HBV) реактивациясы, іркілісті жүрек жеткіліксіздігі, күрделі инфекциялар (сепсис, оппортунистік инфекциялар және туберкулезді қоса), сарысу құю ауруы (баяу типті аса жоғары сезімталдық реакциялары), гематологиялық реакциялар, жүйелі қызыл жегі/жегіге ұқсас синдром, демиелинизацияланатын аурулар, гепатобилиарлы бұзылулар, лимфома, гепатолиенальді Т-жасушалық лимфома (HSTCL), лейкомия, Меркель карциномасы, меланома, балалардағы қатерлі ісіктер, саркаидоз/ саркаидоз тәрізді реакция, ішектік немесе артқы өтіс маңы жыланкөздері (Крон ауруымен байланысты) және күрделі инфузиялық реакциялар болып табылады.

Клиникалық зерттеулер кезінде анықталған дәрілік жағымсыз реакциялар, сондай-ақ постмаркетинг кезеңіндегі, соның ішінде өліммен аяқталатын жағымсыз реакциялар жүйе-ағза кластары ішінде мына санаттарға сәйкес жиілікте аталған: өте жиі ($\geq 1/10$); жиі ($\geq 1/100$ -ден $< 1/10$ дейін); жиі емес ($\geq 1/1\ 000$ -ден $< 1/100$ дейін); сирек ($\geq 1/10\ 000$ -ден $< 1/1\ 000$ дейін); өте сирек ($< 1/10\ 000$); жиілігі белгісіз (қолда бар деректер негізінде анықтауға болмайды). Жиілік санаттарының әрқайсысында жағымсыз әсерлер күрделілігінің кему тәртібімен тізбеленген.

Өте жиі ($\geq 1/10$)

- вирустық инфекциялар (тұмау, герпесвирустық инфекциялар)
- бас ауыру
- жоғарғы тыныс жолдарының инфекциялары, синусит
- іштің ауыруы, жүрек айну
- инфузиялық реакциялар, ауыру

Жиі ($\geq 1/100, < 1/10$)

- бактериялық инфекциялар (сепсис, флегмона, абсцесс)
- нейтропения, лейкопения, анемия, лимфаденопатия
- аллергиялық респираторлық синдром
- депрессия, ұйқысыздық

- вертиго, бас айналу, гипестезия, парестезия
- конъюнктивит
- тахикардия, жүрек қағу
- гипотензия, гипертензия, эххимоздар, қан кернеулер, гиперемия
- төменгі тыныс алу жолдарының инфекциялары (мысалы, бронхит, пневмония), еңтігу, мұрыннан қан кету
- асқазан-ішектен қан кету, диарея, диспепсия, гастроэзофагеальді рефлюкс, іш қату
- бауыр функциясының бұзылуы, трансаминазалар белсенділігінің жоғарылауы
- алғаш анықталған псориаз немесе пустулезді псориазды қоса, бұрын болған псориаздың нашарлауы (көбіне алақан мен табанның зақымдануымен), есекжем, бөртпе, қышыну, гипергидроз, терінің құрғауы, зеңді дерматит, экзема, алопеция
- артралгия, миалгия, арқаның ауыруы
- несеп жолдарының инфекциясы
- кеуденің ауыруы, қажу, қызба, қалтырау, ісіну, инъекция орнындағы реакциялар

Жиі емес ($\geq 1/1000$, $< 1/100$)

- туберкулез, зеңді инфекциялар (кандидоз)
- тромбоцитопения, лимфопения, лимфоцитоз
- анафилаксиялық реакциялар, жегі тәрізді синдром, сарысу құю ауруы немесе сарысу құю ауруына ұқсас реакция
- амнезия, ажитация, сананың шатасуы, ұйқышылдық, күйгелектік
- эпилепсия түріндегі ұстамалар, невропатия
- кератит, периорбитальді ісіну, теріскен
- жүрек жеткіліксіздігі (алғаш анықталған түрі немесе бұрын болған ағымының нашарлауы), аритмия, естен тану, брадикардия
- шеткері ишемия, тромбоз, гематома
- өкпе ісінуі, бронх түйілуі, плеврит, плевралық жалқық
- ішек тесілуі, ішек стенозы, дивертикулит, панкреатит, хейлит
- гепатит, гепатоцеллюлярлы зақымдану, холецистит
- буллезді бөртпе, онихомикоз, себорея, розацеа, тері папилломалары, гиперкератоз, терінің аномальді пигментациясы
- пиелонефрит
- вагинит
- жазылудың ұзаққа созылуы
- аутоантиденелерге оң тест

Сирек ($\geq 1/10000$, $< 1/1000$)

- менингит, оппортунистік инфекциялар (инвазиялық зеңді инфекциялар [пневмоцистоз, гистоплазмоз, аспергиллез, кокцидиоидоз, криптококкоз, бластомикоз] сияқты, бактериялық инфекциялар [атипиялық микобактериялық инфекциялар, листериоз, сальмонеллез], вирустық инфекциялар [цитомегаловирус]), паразиттік инфекциялар, созылмалы вирустық В гепатитінің реактивациясы

- лимфома, ходжкиндік емес лимфома, Ходжкин лимфомасы, лейкоз, меланома, жатыр мойны обыры
- агранулоцитоз (соның ішінде ана құрсағында инфликсимаб әсеріне ұшыраған сәбилерде), тромбоздық тромбоцитопениялық пурпура, панцитопения, гемолиздік анемия, идиопатиялық тромбоцитопениялық пурпура
- анафилаксиялық шок, васкулит, саркоид тәрізді реакция
- апатия
- көлденең миелит, орталық жүйке жүйесінің демиелинизацияланатын аурулары (жайылған склероз және оптикалық неврит типті аурулары), шеткері жүйке жүйесінің демиелинизацияланатын аурулары (Гийен-Барре синдромы, созылмалы қабынбалы демиелинизациялаушы полинейропатия және мультифокальді моторлық нейропатия сияқты)
- эндофталмит
- цианоз, перикардальді жалқық
- қан айналымы жеткіліксіздігі, петехиялар, вазоспазм
- өкпенің интерстициальді аурулары (тез үдемелі түрін, өкпе фиброзын және пневмонитті қоса)
- аутоиммундық гепатит, сарғаю
- уытты эпидермалық некролиз, Стивенс-Джонсон синдромы, көп формалы эритема, фурункулез
- гранулематозды өзгерістер
- комплемент компоненттері деңгейінің бұзылуы

Жиілігі белгісіз

- вакцинациядан кейінгі жұқтыру (инфликсимабтың құрсақішілік әсер етуінен соң)*
 - гепатолиенальді Т-жасушалық лимфома (көбінесе Крон ауруы және ойық жаралы колиті бар жасөспірімдер мен жас тұлғаларда), Меркель карциномасы
 - инфузия кезінде немесе одан кейінгі екі сағат ішінде өтпелі көрмей қалу
 - миокард ишемиясы/миокард инфарктісі
 - бауыр жеткіліксіздігі
 - дерматомиозит симптомдарының нашарлауы
- * бұқа туберкулезін (диссеминацияланған БЦЖ-инфекция) қоса.

Инфузиялық реакциялар

Инфузиялық реакция клиникалық зерттеулерде инфузия кезінде немесе одан кейін 1 сағат ішінде болатын кез келген жағымсыз оқиға ретінде айқындалды. Ремикейд® алған пациенттердің 18%-да, плацебо алған пациенттердің 5%-мен салыстырғанда, инфузиялық реакциялар туралы ІІІ фазаның клиникалық зерттеулерінде хабарланған. Жалпы, Ремикейд® препаратымен монотерапия кезіндегі инфузиялық реакциялар жиілігі, Ремикейд® препаратын иммуномодуляторлармен біріктірумен салыстырғанда, жоғары болды. Пациенттердің 3% шамасы инфузиялық реакцияларға орай емдеуді тоқтатты, ал барлық пациенттер дәрілік көмексіз де, сондай-ақ жүргізілген емнен кейін де бастапқы жағдайға

оралды. 6-шы аптаға дейін созылған индукциялық кезеңде инфузиялық реакциялары бар Ремикейд® алған пациенттердің 27%-да олар демеуші ем кезеңінде (7-ден 54 аптаға дейінгі) сақталды. Индукциялық кезеңдегі инфузиялық реакциялары жоқ пациенттердің 9%-да олар демеуші ем кезеңінде дамыды.

Ревматоидты артриті (ASPIRE) бар пациенттер қатысқан клиникалық зерттеуде бірінші үш инфузия 2 сағаттан аса созылды. Кейінгі инфузиялар ұзақтығы күрделі инфузиялық реакциялар болмаған жағдайда 40 минутқа дейін төмендеуі мүмкін. Бұл зерттеуде 66% пациенттерден (1040-тан 686) ұзақтығы 90 минут және одан аз кемінде бір инфузия алған, ал 44% пациенттерден (1040-тан 454) ұзақтығы 60 минуттан аспайтын кемінде бір инфузия алған. Ремикейд® препаратымен емдеу тобындағы кем дегенде қысқартылған бір инфузия алған пациенттерде инфузиялық реакциялар туралы 15% жиілікте, ал күрделі инфузиялық реакциялар туралы 0,4% жиілікте хабарланған.

Крон ауруы (SONIC) бар пациенттердің клиникалық зерттеуінде инфузиялық реакциялар туралы Ремикейд® препаратымен монотерапия тобындағы пациенттердің 16,6%-да (27/163), азатиопринмен біріктірілген Ремикейд® препаратын емдеу тобындағы пациенттердің 5%-да (9/179) және азатиопринмен монотерапия тобындағы пациенттердің 5,6%-да (9/161) хабарланған. Ремикейд® препаратымен монотерапия тобындағы бір пациентте күрделі инфузиялық реакция (жиілігі < 1%) анықталған.

Постмаркетингтік кезеңде жұтқыншақ/көмейдің ісінуі және ауыр бронх түйілуін, сондай-ақ эпилепсия түріндегі ұстамаларды қоса, Ремикейдке® анафилактоидтық реакциялар туралы да хабарланған.

Инфузия барысында немесе Ремикейд® препаратын енгізгеннен кейін 2 сағат өткенде өтпелі көрмей қалу жағдайлары туралы хабарланған. Сондай-ақ миокард ишемиясы/миокард инфарктісі және аритмия (кейбіреуі өліммен аяқталған) жағдайлары хабарланған, кейбіреулері инфликсимаб инфузиясымен уақыт жағынан тығыз байланысқан.

Ремикейд® препаратын қайта енгізуден кейінгі инфузиялық реакциялар

Ремикейд® препаратымен ұзақ мерзімді демеуші емнің тиімділігі мен қауіпсіздігін препаратты индукциялық режимде (0, 2, 6 және 14 апталарда көп дегенде төрт инфузия) қайта енгізумен салыстырмалы бағалау мақсатында орташа және ауыр дәрежедегі псориазы бар пациенттердің қатысуымен клиникалық зерттеу жүргізілді. Иммунодепрессанттармен қатарлас ем жүргізілмеген. Күрделі инфузиялық реакциялар жиілігі, демеуші ем тобындағы < 1%-бен (1/222) салыстырғанда, препаратты қайта енгізу тобында 4% (8/219) құрады. Күрделі инфузиялық реакциялардың көпшілігі екінші инфузия кезіндегі 2-ші аптада дамыды. Соңғы демеуші және бірінші реиндукциялық доза арасындағы кезең ұзақтығы 35-тен 231 күнге дейін өзгеріп отырды. Симптомдарына, басқаларымен қатар, ентигу, есекжем, бет ісінуі және гипотензия кіреді. Барлық жағдайларда

Ремикейд® препаратымен емдеу тоқтатылды және/немесе симптоматикасы толық басылған соң басқа ем жүргізілді.

Баяу типті аса жоғары сезімталдық

Клиникалық зерттеулерде баяу типті аса жоғары сезімталдық реакциялары туралы жиі хабарланбаған; олар Ремикейд® препаратымен 1 жылдан аз емдеудегі үзілістен соң байқалған. Псориазы бар пациенттер қатысқан зерттеулерде баяу типті аса жоғары сезімталдық реакциялары емнің бастапқы сатыларында байқалған. Олар қызбамен және/немесе бөртпемен болатын миалгия және/немесе артралгия, ал кейбір пациенттерде – қышыну, бет, қол ұштары немесе еріннің ісінуі, дисфагия, есекжем, тамақтың ауыруы және бас ауыруымен көрініс берген.

Ремикейд® препаратымен 1 жылдан аса емдеудегі үзілістен кейінгі баяу типті аса жоғары сезімталдық реакцияларының даму жиілігі бойынша деректер жеткіліксіз, алайда клиникалық зерттеулердегі шектеулі деректерде емдеудегі үзіліс ұзарғанда тиісті қауіптің артуы жорамалданады.

1 жылға созылған Крон ауруы бар пациенттерде қайталамалы инфузиялардың клиникалық зерттеуінде (ACCENT I зерттеуі) сарысу құюға ұқсас реакциялар туралы 2,4% жиілікте хабарланған.

Иммуногенділік

Бақылауларға сай, инфликсимабқа антиденелері бар пациенттер инфузиялық реакциялар дамуына көбірек (шамамен 2-3 есе) сезімтал. Иммунодепрессанттарды қатарлас қолдану инфузиялық реакциялар жиілігінің төмендеуіне әкелді.

Инфликсимабқа 1-ден 20 мг/кг дейінгі антиденелер диапазонында Ремикейд® препаратының бір реттік және қайталама дозалары қолданылатын клиникалық зерттеулерде иммунодепрессанттармен біріктірілімде ем алған пациенттердің 14%-да және тек Ремикейд® алған пациенттердің 24%-да анықталды. Қайта енгізуге ұсынылған режимде метотрексатпен біріктірілімде Ремикейд® алған ревматоидты артриті бар пациенттер арасында инфликсимабқа антидене 8%-да анықталды. Ремикейдті® метотрексатпен біріктірілімде 5 мг/кг дозада немесе монотерапия режимінде алған псориаздық артриті бар пациенттер арасында антидене 15%-да (метотрексат алған пациенттердің 4%-да және басынан оны алмаған пациенттердің 26%-да) анықталды. Препаратты демеуші ем режимінде алған, Крон ауруы бар пациенттерде Ремикейд® препаратына антиденелер түзілуі жалпы бір мезгілде иммунодепрессанттар алған пациенттердің 3,3%-да және оларды алмаған пациенттердің 13,3%-да байқалған. Препаратты анда-санда алған пациенттерде антиденелер түзілу жиілігі 2-3 есе жоғары болды. Әдістемелік шектеулерге байланысты, талдаудың теріс нәтижелері Ремикейд® препаратына антиденелер түзілуін жоққа шығармайды. Ремикейд® препаратына антиденелер титрі жоғары кейбір пациенттерде ем тиімділігінің төмендеуі байқалған. Инфликсимабқа антиденелер

Ремикейдті® иммуномодуляторсыз демеуші ем режимінде алған псориазы бар пациенттердің 28%-да анықталған.

Инфекциялар

Ремикейд® препаратымен емделу кезінде туберкулез жағдайлары, сепсис пен пневмонияны, инвазиялық зенді, вирустық және басқа да оппортунистік инфекцияларды қамтитын бактериялық инфекциялар туралы хабарланған. Олардың кейбіреуі өліммен аяқталған; өлімге ұшырау 5%-дан асатын ең жиі оппортунистік инфекциялар пневмоцистоз, кандидоз, листериоз және аспергиллез болды.

Клиникалық зерттеулерге қатысу кезінде Ремикейд® алған пациенттердің 36%-на және плацебо алған пациенттердің 25%-на инфекцияны емдеу қажет болды.

Ревматоидты артриті бар пациенттер қатысқан клиникалық зерттеулерде пневмонияны қамтитын күрделі инфекциялардың даму жиілігі бір ғана метотрексатты, әсіресе, 6 мг/кг-ден басталатын дозаларда алған пациенттермен салыстырғанда, метотрексатпен біріктіріп Ремикейд® алған пациенттерде жоғары болды.

Постмаркетингтік кезеңдегі өздігінен келіп түскен хабарламаларға сай, күрделі жағымсыз әсерлер арасындағы ең жиісі инфекциялар болды. Олардың кейбіреулері өліммен аяқталды. Тіркелген 50% жуық өлімге ұшырау инфекциялармен байланысты болды. Кейбіреулері өліммен аяқталған миллиарлы және өкпеден тыс түрлерін қоса, туберкулез жағдайлары хабарланған.

Қатерлі жаңа түзілімдер және лимфопрлиферациялық бұзылулар

Клиникалық зерттеулерде Ремикейд® препаратымен емделу кезінде (барлығы 5 780 пациент; 5 494 пациент-жыл) ем аясында лимфома жағдайлары байқалмаған плацебомен (1 600 пациент; 941 пациент-жыл) салыстырғанда, 5 лимфома жағдайы және қан жүйесінің басқа да қатерлі ісіктерінің 26 жағдайы хабарланды және лимфомалық емес қатерлі жаңа түзілімнің 1 жағдайы тіркелді.

Ремикейд® препаратымен емделудің 5 жылын қамтитын клиникалық зерттеулердегі қауіпсіздігін ұзақ уақытқа зерттеу кезінде (6 234 пациент-жыл; 3 210 пациент), 5 лимфома жағдайы және лимфомалық емес қатерлі жаңа түзілімдердің 38 жағдайы хабарланған.

Постмаркетингтік кезеңде де, лимфоманы қоса, қатерлі жаңа түзілімдер жағдайлары хабарланған.

Орташа және ауыр ӨСОА бар пациенттер (барлық пациенттер шылым шегушілер немесе шылым шеккендер) қатысқан сынақтық клиникалық зерттеуде Ремикейдті® ревматоидты артрит пен Крон ауруын емдеуге ұсынылатын дозаларда 157 ересек пациент алды. Тоғыз пациентте, 1 лимфома жағдайын қоса, қатерлі жаңа түзілімдер анықталды. Медианалық қадағалау ұзақтығы 0,8 жыл құрады (даму жиілігі 5,7% [95% СА 2,65% - 10,6%]). Бақылау тобындағы 77 пациент арасында қатерлі жаңа түзілімнің бір жағдайы хабарланған (медианалық қадағалау ұзақтығы 0,8 жыл; даму

жиілігі 1,3% [95% СА 0,03% - 7,0%]). Негізінен бұл өкпенің, бас пен мойынның қатерлі ісіктері болды.

Қауымдық ретроспективті когорталық зерттеуде бұрын биологиялық препараттар алмаған немесе 60 жастан асқандарды қоса, жалпы қауымдағы пациенттермен салыстырғанда, инфликсимаб алған ревматоидты артриті бар әйелдерде жатыр мойны обыры жағдайларының көбейгені анықталған. Бұдан басқа, постмаркетингтік кезеңде Ремикейд® алған Крон ауруы және ойық жаралы колиті бар пациенттерде басым көпшілігі жасөспірімдерде және жас ерлерде байқалған гепатолиенальді Т-жасушалы лимфоманың сирек жағдайлары хабарланған.

Жүрек жеткіліксіздігі

Ремикейдті®, әсіресе, 10 мг/кг жоғарырақ (бекітілген ең жоғары дозадан екі есе жоғары) дозада алған пациенттердегі іркілген жүрек жеткіліксіздігінде (ІЖЖ) Ремикейд® препаратын бағалауға бағытталған ІІ фаза зерттеуінде жүрек жеткіліксіздігінің нашарлауына байланысты өлімге өте көп ұшырау байқалды. Бұл зерттеуде NУНА бойынша ІІІ-ІV класты (сол жақ қарынша лықсыту фракциясы $\leq 35\%$) ІЖЖ бар 150 пациент 6 апта бойы Ремикейд® препаратының 5 мг/кг, 10 мг/кг дозалардағы 3 инфузиясын немесе плацебо алған. 38 апта өткен соң, плацебо тобынан 49 пациенттің қайтыс болған 1-мен салыстырғанда, Ремикейд® препаратымен ем алған 101 пациенттен 9 (5 мг/кг дозада 2 және 10 мг/кг дозада 7) адам қайтыс болған.

Постмаркетингтік кезеңде түрткі болатын сәйкестендірілген факторлары бар немесе оларсыз Ремикейд® препаратымен емделу аясында жүрек жеткіліксіздігінің өршуі туралы хабарламалар түскен. Постмаркетингтік кезеңде де жүрек жеткіліксіздігінің алғаш анықталған жағдайлары жөнінде, соның ішінде жүрек-қантамыр ауруларынан басынан зардап шекпеген пациенттерде бірінші білінген жүрек жеткіліксіздігі сирек хабарланған. Осындай пациенттердің бірнешеуі 50 жасқа толмағандар санатынан болды.

Гепатобилиарлы бұзылулар

Клиникалық зерттеулерде Ремикейд® препаратымен емделу кезінде бауырдың ауыр зақымдануына дейінгі үдеусіз АЛТ және АСТ деңгейінің әлсіз немесе орташа жоғарылауы байқалған. АЛТ деңгейінің жоғарғы қалып шегінен (ЖҚШ) ≥ 5 есеге дейін жоғарылаған жағдайлары байқалған (1 кестені қараңыз). Ремикейд® алған пациенттерде аминотрансферазалар (АСТ-ға қарағанда, АЛТ жиірек) деңгейінің жоғарылауы, бақылау тобындағы пациенттермен салыстырғанда, тағайындау режиміне (монотерапия немесе басқа иммунодепрессанттармен біріктірілім) байланыссыз жиірек анықталды. Көптеген жағдайларда аминотрансферазалар деңгейінің ауытқуы уақытша болған; алайда пациенттердің шағын санында олар ұзаққа созылды. Жалпы, АЛТ және АСТ деңгейінің ауытқуы симптомсыз болды, Ремикейд® препаратымен емдеуді жалғастыру немесе тоқтату немесе қатарлас емді модификациялау кезінде азайған немесе бастапқы деңгейіне оралған. Постмаркетингтік

бақылау кезеңінде Ремикейд® алған пациенттерде сарғаю және гепатит жағдайлары (өте сирек) хабарланған; олардың кейбіреулері аутоиммундық сипатта болды.

1 кесте. Клиникалық зерттеулерде АЛТ белсенділігі жоғарылаған пациенттер арақатынасы

Пациенттер саны ³		Кейінгі бақылау (аптаның) медианасы ⁴		≥ 3 ЖҚШ		≥ 5 ЖҚШ	
плацебо	Инфлик-симаб	плацебо	Инфлик-симаб	плацебо	Инфлик-симаб	плацебо	Инфлик-симаб
Ревматоидтық артрит¹							
375	1087	58.1	58.3	3.2%	3.9%	0.8%	0.9%
Крон ауруы²							
324	1034	53.7	54.0	2.2 %	4.9%	0.0%	1.5%
Балалардағы Крон ауруы							
-	139	-	53.0	-	4.4%	-	1.5%
Ойық жаралы колит							
242	482	30.1	30.8	1.2%	2.5%	0.4%	0.6%
Балалардағы ойық жаралы колит							
-	60	-	49.4	-	6.7%	-	1.7%
Шорбуынданатын спондилит							
76	275	24.1	101.9	0.0%	9.5%	0.0%	3.6%
Псориаздық артрит							
98	191	18.1	39.1	0.0%	6.8%	0.0%	2.1%
Псориаз (түйіндақтық)							
281	1175	16.1	50.1	0.4%	7.7%	0.0%	3.4%

¹Плацебо тобының пациенттері метотрексат алған, инфликсимаб тобының пациенттері инфликсимаб пен метотрексат алған.

²Крон ауруының III фазадағы екі клиникалық зерттеуінде (ACCENT I және ACCENT II) плацебо тобының пациенттері зерттеудің басында инфликсимабты 5 мг/кг дозада алған және демеуші сатыда плацебо алған. Демеуші сатыда плацебо тобына рандомизацияланған және әріқарай инфликсимаб тобына ауыстырылған пациенттердің деректері АЛТ белсенділігінің талдауында инфликсимаб тобы ретінде есептелген. SONIC IIIb фазасының клиникалық зерттеуінде плацебо тобының пациенттері плацебо инфузияларына қосымша белсенді бақылау ретінде тәулігіне 2.5 мг/кг азатиоприн алған.

³ АЛТ белсенділігі бағаланған пациенттер саны.

⁴ Кейінгі бақылау медианасы ем алған пациенттер санына негізделген.

Антинуклеарлық фактор (АНФ)/екі спиральді ДНҚ-ға антиденелер (dsДНҚ)

Клиникалық зерттеулерде Ремикейд® препаратымен емдеу топтарында зерттеу кезіндегі бастапқы бағалау тұсында АНФ теріс болған пациенттердің шамамен жартысы, плацебо алған пациенттердің бестен бірімен салыстырғанда, оң статуска ие болды,

Ремикейд® алған пациенттердің 17%-да ds ДНҚ-ға антиденелер алғаш рет тіркелді, ал плацебо топтарында олар анықталмаған. Соңғы бағалау

сәтінде dsДНК-ға антиденелер Ремикейд® алған пациенттердің 57%-да сақталған. Алайда жүйелі қызыл жегі және жегі тәріздес синдром жағдайларының жиілігі жоғары емес күйде қалды.

Балалар жасындағы пациенттер

Ювенильді ревматоидты артриті (ЮРА) бар пациенттер

Метотрексатты қосымша алған белсенді ювенильді ревматоидты артриті бар 120 пациенттің (4-тен 17 жасқа дейінгі) қатысуымен клиникалық зерттеу жүргізілді. Ремикейд® 3 немесе 6 мг/кг дозаларда 3-дозалы индукциялық режимде (тиісінше, 0, 2, 6 немесе 14, 16, 20 аптадағы инфузиялар), артынан демеуші ем режимінде метотрексатпен біріктіріліп (әр 8 апталық жиіліктегі инфузиялар) тағайындалды.

Инфузиялық реакциялар

Инфузиялық реакциялар туралы, 6 мг/кг доза тобындағы пациенттердің 17,5%-мен салыстырғанда, 3 мг/кг доза тобындағы ювенильді ревматоидты артриті бар пациенттердің 35%-да хабарланды. Ремикейд® препаратымен 3 мг/кг дозада емдеу тобында 60 пациенттің 4-де күрделі инфузиялық реакциялар, ал 3 пациентте болжамды анафилаксиялық реакциялар туралы хабарланды (олардың екеуі күрделі инфузиялық реакцияларға жатқызылды). Күрделі инфузиялық реакциялар 6 мг/кг доза тобында, болжамды анафилаксиялық реакциясы бар бір пациентті қоса, 57 пациенттің 2-де білінді.

Иммунногенділік

Ремикейд® препаратына антиденелер түзілуі, 6 мг/кг доза тобындағы пациенттердің 12%-мен салыстырғанда, 3 мг/кг доза тобының ЮРА бар пациенттерінің 38%-да анықталды. Антиденелер титрлері 3 мг/кг доза тобында, 6 мг/кг доза тобымен салыстырғанда, айтарлықтай жоғары болды.

Инфекциялар

Инфекциялар туралы 52 апта бойы 3 мг/кг дозаны алған балалардың 68% (41/60), 38 апта бойы 6 мг/кг доза алған балалардың 65% (37/57) және 14 апта бойы плацебо алған балалардың 47%-да (28/60) хабарланған.

Балалардағы Крон ауруы

Крон ауруы бар балаларда, Крон ауруы бар ересектермен салыстырғанда, келесі жағымсыз құбылыстар туралы жиірек: анемия (10,7%), нәжісте қан болуы (9,7%), лейкопения (8,7%), гиперемия (8,7%), вирустық инфекциялар (7,8%), нейтропения (6,8%), сүйек сынулары (6,8%), бактериялық инфекциялар (5,8%) және аллергиялық респираторлық симптомдар (5,8%). Жағымсыз құбылыстардың басқа топтары одан әрі талқыланады.

Инфузиялық реакциялар

REACH зерттеуінің деректері бойынша, рандомизацияланған пациенттердің 17,5%-да бір немесе одан көп инфузиялық реакция байқалған. Күрделі инфузиялық реакциялар болмаған, зерттеудегі 2 пациентте күрделі емес анафилаксиялық реакциялар білінген.

Иммунногенділік

Инфликсимабқа антиденелер балалар жасындағы 3 пациентте (2,9%) анықталған.

Инфекциялар

REACH зерттеуінде инфекциялар туралы Ремикейд® препаратымен ем алған пациенттердің 56,3%-да хабарланған. Инфекциялар, әр 12 апта сайын жиілікпен салыстырғанда, әр 8 апта сайын жиілікте инфузия алған балаларда (тиісінше, 73,6% және 38,0%) жиірек кездесті, ал демеуші ем режиміндегі әр 8 апта сайын жиілікте инфузиялар жасалатын 3 пациентте және әр 12 апта сайын жиілікте инфузиялар жасалатын 4 пациентте күрделі инфекциялар білінген. Жоғарғы тыныс алу жолдарының инфекциялары және фарингит, ал күрделі инфекциялардан - абсцесс туралы бәрінен жиірек хабарланған. Пневмонияның үш жағдайы (1 күрделі) және белдемелі теміреткінің 2 жағдайы (екеуі де күрделі емес) анықталған.

Балалардағы ойық жаралы колит

Жалпы, ойық жаралы колиті бар балалар қатысқан зерттеуде (C0168T72) және ойық жаралы колиті бар ересек пациенттер қатысқан зерттеулерде (ACT 1 және ACT 2) аталған жағымсыз реакциялар салыстырмалы болды. C0168T72 зерттеуіндегі ең көп жиі жағымсыз реакциялар жоғарғы тыныс алу жолдарының инфекциясы, фарингит, іштің ауыруы, қызба және бас ауыру болды. Ең жиі туындайтын жағымсыз құбылыс препаратты сызба бойынша әр 12 апта сайын алған пациенттерде препаратты сызба бойынша әр 8 апта сайын алған пациенттердегіден жиілігі жоғары болған ойық жаралы колит ағымының нашарлауы болды.

Инфузияға байланысты реакциялар

Жалпы, емнен өткен 60 пациенттің 8-де (13,3%) препарат инфузиясына бір немесе одан көп реакциялар: препаратты сызба бойынша әр 8 апта сайын қолданатын топтағы 22 пациенттің 4-де (18,2%) және препаратты сызба бойынша әр 12 апта сайын қолданатын топтағы 23 пациенттің 3-де (13,0%) білінген. Препарат инфузиясына күрделі реакциялар тіркелмеген. Препарат инфузиясына реакциялардың бәрі жеңіл немесе орташа қарқынды болды.

Иммуногенділік

Инфликсимабқа антиденелер 54-ші аптада пациенттердің 4-де (7,7%) анықталды.

Инфекциялар

Инфекциялар C0168T72 зерттеуінде емнен өткен 60 пациенттің 31-де (51,7%) диагностикаланған, ал олардың 22-не (36,7%) ішуге арналған немесе парентеральді микробқа қарсы ем қажет болды. C0168T72 зерттеуі барысында білінген инфекциялары бар пациенттер үлесі Крон ауруы бар балалар қатысқан зерттеудегі (REACH) осындай пациенттер үлесімен салыстырмалы, бірақ ойық жаралы колиті бар ересектер қатысқан зерттеулердегі (ACT 1 және ACT 2) пациенттердің үлесінен жоғары болды. C0168T72 зерттеуінде инфекцияның жалпы туындау жиілігі әр 8 апта

сайынғы сызба бойынша демеуші ем тобында 13/22 (59%) және әр 12 апта сайынғы сызба бойынша демеуші ем тобында 14/23 (60,9%) құрады. Жоғарғы тыныс алу жолдарының инфекциясы (7/60 [12%]) және фарингит (5/60 [8%]) респираторлық жолдың ең жиі білінген инфекциялары болды. Күрделі инфекциялар емнен өткен барлық пациенттердің 12%-да (7/60) диагностикаланды.

Осы зерттеуде пациенттердің көбі, 6-дан 11 жасқа дейінгі топтағы 15/60-пен [25,0%] салыстырғанда, 12-ден 17 жасқа дейінгі жас тобына көбірек 45/60 [75,0%]) кірді. Қауіпсіздікті бағалау аясында жағымсыз құбылыстардың туындауына жас шамасының ықпалы туралы қандай да бір белгілі қорытындылар жасау үшін әр қосалқы топтағы пациенттер саны аз болды. Кіші жастағы пациенттер тобында күрделі жағымсыз құбылыстар және жағымсыз құбылыстардың дамуына орай емді тоқтату жағдайлары ересек жастағы пациенттер тобынан көбірек тіркелген. Инфекцияларға шалдыққан пациенттер үлесі жасы кіші зерттеуге қатысушылар тобында да жоғары болды, бірақ бұл орайда күрделі инфекциялары бар пациенттер үлесі екі жас тобында салыстырмалы болды. Жалпы, жағымсыз құбылыстардың және препарат инфузиясына реакциялар санының пайыздық мәндері 6-дан 11-ге дейінгі және 12-ден 17 жасқа дейінгі жас топтарында салыстырмалы болды.

Тіркеуден кейінгі қолдану тәжірибесі

Тіркеуден кейін қолдану аясында балалар жасындағы қауымда инфликсимаб қолдану кезіндегі күрделі жағымсыз құбылыстар туралы өздігінен келіп түскен хабарламаларда қатерлі жаңа түзілімдер, соның ішінде бауыр мен көкбауырдың Т-жасушалы лимфомалары, бауыр ферменттері деңгейлерінің транзиторлы ауытқулары, жегі тәрізді синдромдар мен оң аутоантиденелер қамтылды.

Егде пациенттер (≥ 65 жас)

Ревматоидты артриті бар пациенттер қатысқан клиникалық зерттеулерде метотрексатпен біріктірілген Ремикейд® препаратымен емделу кезінде күрделі инфекциялар жиілігі, жастау пациенттермен (4,6%) салыстырғанда, 65 жастан асқан (11,3%) пациенттерде жоғары болды. Бір ғана метотрексатпен емдеуде күрделі инфекциялар жиілігі 65 жастан асқан пациенттерде 5,2%, ал 65 жасқа толмаған пациенттерде 2,7% құрады.

Қолдануға болмайтын жағдайлар

- анамнездегі инфликсимабқа, басқа тышқан ақуыздарына немесе қосымша заттардың кез келгеніне аса жоғары сезімталдық
- туберкулез немесе сепсис, абсцесстер және оппортунистік инфекциялар сияқты басқа да ауыр инфекциялар
- орташа немесе ауыр дәрежедегі жүрек жеткіліксіздігі (NYHA бойынша III/IV класс)

Дәрілермен өзара әрекеттесуі

Инфузия жасау кезінде Ремикейд® препаратының ерітіндісін басқа препараттармен араластыруға рұқсат етілмейді. Өзара әрекеттесуіне зерттеу жүргізілмеген.

Қолжетімді деректерге сай, ревматоидты артриті, псориаздық артриті және Крон ауруы бар пациенттерге бір мезгілде метотрексат және басқа да иммуномодуляторлар тағайындау инфликсимабқа антиденелер түзілуінің төмендеуіне әкеледі және плазмадағы инфликсимаб концентрациясын арттырады. Алайда, бұл нәтижелерді қан сарысуындағы инфликсимабты және инфликсимабқа антиденелерді анықтау әдістерінің шектеулі екеніне байланысты нақты деп санауға болмайды.

Кортикостероидтар, шамасы, инфликсимаб фармакокинетикасына клиникалық мәнді әсер етпейді.

Ремикейд® препаратын дәл сол көрсетілімдер бойынша қолданылатын басқа биологиялық препараттармен, соның ішінде анакинрамен және абатацептпен бір мезгілде қолдану ұсынылмайды.

Тірі вакциналар мен Ремикейд® препаратын бір мезгілде қолдану ұсынылмайды. Құрсақ ішінде инфликсимаб әсеріне ұшыраған сәбилерде тірі вакциналарды нәресте туылған соң 6 ай өтуінен ерте қолдану да ұсынылмайды.

Ремикейд® препараты мен емдік инфекциялық агенттерді бір мезгілде қолдану ұсынылмайды.

Айрықша нұсқаулар

Биологиялық дәрілік препараттардың қадағалануын жақсарту үшін пациент құжаттамасында қолданылатын препараттың сауда белгісі және партия нөмірі анық көрсетілуі тиіс.

Инфузиялық реакциялар және аса жоғары сезімталдық реакциялары

Ремикейд® препаратын енгізу, анафилаксиялық шокты қоса, жедел инфузиялық реакцияларға, сондай-ақ баяу типті аса жоғары сезімталдық реакцияларына әкелуі мүмкін.

Жедел инфузиялық реакциялар, анафилаксиялық түрлерін қоса, инфузия кезінде (бірнеше секунд ішінде), сондай-ақ одан кейін бірнеше сағат ішінде дамуы мүмкін. Жедел инфузиялық реакциялар инфузияны дереу тоқтатуды талап етеді. Қасыңызда адреналин, антигистаминді препараттар, кортикостероидтар және ауа өткізгішті қоса, оларды қайтаруға арналған дәрілер болуы тиіс. Жеңіл және өтпелі әсерлер профилактикасы үшін, мысалы, антигистаминді препараттармен, гидрокортизонмен және/немесе парацетамолмен премедикация жүргізуге болады.

Ремикейд® препаратымен емделу кезінде инфузиялық реакциялар жиілігінің жоғарылауымен бірге жүретін антиденелердің түзілу жағдайлары хабарланған. Күрделі аллергиялық реакцияларда инфузиялық реакциялар үлесі көп емес. Ремикейд® препаратына антиденелер түзілуі мен жауап ұзақтығының төмендеуі арасында да өзара байланыс байқалған. Иммуномодуляторларды қатарлас тағайындау Ремикейд® препаратына

антиденелер түзілуінің төменірек жиілігімен және инфузиялық реакциялар жиілігінің төмендеуімен байланысты болды. Қатар жүргізілетін иммуномодуляторлық емнің осындай әсер айқындылығы анда-санда емдеу кезінде демеуші еммен салыстырғанда жоғары болды. Ремикейд® препаратымен емделуге дейін немесе ем кезінде иммунодепрессанттармен емдеуді тоқтататын пациенттерде антиденелер түзілу қаупі жоғары. Сарысу үлгілерінен инфликсимабқа антиденелерді табудың сәті үнемі түсе бермейді. Күрделі реакциялар симптоматикалық емдеуді және Ремикейд® препаратымен емді тоқтатуды талап етеді.

Клиникалық зерттеулерде баяу типті аса жоғары сезімталдық реакциялары туралы хабарланды. Қолжетімді деректерде олардың даму қаупінің дозалар арасындағы үзілісті ұзартқанда артуы болжанады. Пациенттер қандай да бір баяу типті жағымсыз құбылыстар дамыған жағдайда дереу медициналық жәрдемге жүгіну қажет екенінен хабардар болуы тиіс. Ұзақ уақыттық үзілістен соң емдеуді жаңғырту, баяу типті аса жоғары сезімталдық реакцияларының белгілері мен симптомдарының білінуі мүмкін екендігіне байланысты мұқият бақылауды талап етеді.

Инфекциялар

Ремикейд® препаратымен емдеуге дейін, ем кезінде және одан кейін инфекциялық ауруларға, соның ішінде туберкулезге жан-жақты бақылау жүргізілуі тиіс. Препарат организмнен алты айға дейін шығарылатындықтан, осы кезең бойына пациентті мұқият қадағалауды жалғастырған жөн. Күрделі инфекциялар немесе сепсис Ремикейд® препаратымен емдеуді тоқтату көрсетілімдері болып табылады.

Анамнезінде созылмалы инфекциялары немесе қайталамалы инфекциялары бар пациенттерді, соның ішінде иммунодепрессанттармен қатар емделіп жүрген пациенттерді емдеуге ерекше сақтықпен келу керек. Пациенттер инфекцияны дамытатын әлеуетті қауіп факторларын және олардың профилактикалық әдістерін білуі тиіс.

Альфа-ісіктер некрозы факторы (ИФ- α) қабынуға себеп болады және жасушалық иммундық жауапты модуляциялайды. Тәжірибелерде ИФ- α жасушаішілік инфекциялармен күресудің құрамдас бөлігі екені көрсетілген. Клиникалық тәжірибе Ремикейд® препаратымен емделу кезіндегі кейбір жағдайларда қожайын организмінде инфекцияға қарсы қорғаныс жүйесінің әлсіреуі жүретінін көрсетеді. ИФ- α супрессиясының қызба сияқты инфекциялар симптомдарын бүркемелеуі мүмкін екенін атап өту керек. Күрделі инфекциялардың атипиялық клиникалық көрінісін және сирек және өзгеше инфекциялардың типтік клиникалық көрінісін ертерек танудың диагнозды дер мезгілінде қою және ем тағайындау үшін маңызы аса зор.

ИФ- α тежегіштерімен ем алатын пациенттер күрделі инфекцияларға аса сезімтал. Ремикейд® препаратымен емделу кезінде туберкулезге, сепсис және пневмонияны қамтитын бактериялық инфекцияларға, инвазиялық зеңді, вирустық және басқа да оппортунистік инфекцияларға шалдығу

жағдайлары хабарланған. Олардың кейбіреулері өліммен аяқталған; > 5% өлімге соқтыратын ең жиі оппортунистік инфекцияларға пневмоцистоз, кандидоз, листериоз және аспергиллез жатады.

Ремикейд® препаратымен емделу кезінде инфекциялардың даму жағдайлары ерекше бақылауды және жан-жақты диагностикалық бағалауды талап етеді. Күрделі инфекция немесе сепсис анықталғанда Ремикейд® препаратымен емдеу тоқтатылып, олардың регрессиясына дейін микробқа қарсы және зенге қарсы қолайлы ем басталу керек.

Туберкулез

Ремикейд® препаратымен емделу кезінде белсенді туберкулез жағдайлары хабарланған. Бұл, негізінен, туберкулездің өкпеден тыс, жергілікті немесе диссеминацияланған түрлері болды. Ремикейд® препаратымен емдеу басталғанша барлық пациенттерді туберкулездің белсенді және белсенді емес («жасырын») түрлеріне тексеруден өткізу қажет. Осы мақсатта ауру анамнезін немесе туберкулезбен науқастармен қарым-қатынасты қамтитын толық медициналық анамнез жинап, сондай-ақ иммунодепрессанттармен ем жүргізілу жайын анықтау керек. Барлық пациенттер тиісті скрининг тестісінен, мысалы, туберкулинмен тері тестісінен және кеуде қуысының рентгенографиясынан (жергілікті нұсқауларға сәйкес) өтуі тиіс. Ондай тексеру нәтижелері пациенттің идентификациялық карточкасына енгізілуі тиіс. Зерттеу жүргізуші тұлғалар, әсіресе, ауыр аурулары немесе иммунтапшылығы бар пациенттер туберкулинмен тері сынамасының жалған-теріс нәтижелерінің қаупін есте ұстауы тиіс.

Туберкулездің белсенді түрі Ремикейд® препаратымен емдеуге қарсы көрсетілім болып табылады.

Туберкулездің жасырын түріне күдік туындағанда пациентті туберкулезді емдеу тәжірибесі бар дәрігерден кеңес алуға жолдау қажет. Төменде аталған жағдайлардың бәрінде Ремикейд® препаратымен емдеудің пайда/қауіп арақатынасын мұқият бағалау қажет. Егер туберкулездің белсенді емес («жасырын») түрі диагностикаланса, жергілікті нұсқауларға сай, Ремикейд® препаратымен ем басталғанша оны емдеу басталуы тиіс. Туберкулездің бірнеше немесе елеулі қауіп факторлары және жасырын туберкулезге теріс тестісі бар пациенттерге Ремикейд® препаратымен емдеу басталғанша туберкулезге қарсы ем жүргізген жөн. Ремикейд® препаратымен емнің басталуына дейінгі туберкулезге қарсы ем толыққанды емдеу курсының өткізілуін растайтын құжаты жоқ, анамнезінде туберкулездің жасырын немесе белсенді түрлері бар пациенттерге де көрсетілген. Жасырын туберкулезді емдеу кезінде және одан кейін Ремикейд® препаратымен ем алған пациенттерде белсенді туберкулез дамыған жағдайлар хабарланған.

Барлық пациенттер, егер Ремикейд® препаратымен емделу кезінде немесе емнен кейін туберкулез болжанатын симптоматика (мысалы, тұрақты жөтел, кахексия/салмақ төмендеуі, субфебрилитет) білінгенде өздерінің медициналық жәрдемге жүгінуі қажет екенін білуі тиіс.

Инвазиялық зеңді инфекциялар

Ремикейд® препаратымен емдеу аясында күрделі жүйелік аурулар дамыған жағдайда аспергиллез, кандидоз, пневмоцистоз, гистоплазмоз, кокцидиоидомикоз немесе бластомикоз сияқты инвазиялық зеңді инфекциялардан күдіктену керек. Ондай пациенттер тексерудің ерте сатыларында инвазиялық зеңді инфекцияларды диагностикалау және емдеу тәжірибесі бар дәрігермен кеңесу керек. Диссеминацияланған ауру көрінісі жиірек байқалады. Белсенді инфекциялардың кейбір жағдайларында антигендер мен антиденелерге тестілер теріс болуы мүмкін. Диагностикалық тексеру кезінде ауыр зеңді инфекциялар және зеңге қарсы емнің өзінің қаупі ескерілетін зеңге қарсы эмпириялық ем ойластыру қажет. Ремикейд® препаратымен емдеу басталғанша гистоплазмоз, кокцидиоидомикоз немесе бластомикоз сияқты инвазиялық зеңді инфекциялар бойынша эндемиялық аймақтарда тұратын немесе барып қайтқан пациенттер үшін оның пайдасы мен қаупін мұқият бағалау қажет.

Крон ауруының фистулалық түрі

Ірінді жыланкөздер түзілуімен асқынған Крон ауруы бар пациенттерде болуы мүмкін инфекциялар көзін, атап айтқанда, абсцессті элиминациялаудан кейін ғана Ремикейд® препаратымен емдеуді бастауға болады.

Созылмалы вирустық В гепатитінің (HBV) реактивациясы

ИНФ-α тежегіштерімен, соның ішінде Ремикейд® препаратымен емдеу кезінде созылмалы тасымалдаушы пациенттерде созылмалы вирустық В гепатитінің реактивация жағдайлары хабарланған. Кейбір жағдайларда олар өліммен аяқталған. Ремикейд® препаратымен емдеу басталғанша міндетті түрде HBV-инфекцияға тест өткізу керек.

Тест нәтижесі оң болған пациенттер созылмалы вирустық В гепатитін емдеу тәжірибесі бар дәрігермен кеңесуге жолданады. Ремикейд® препаратымен емдеуді қажет ететін HBV тасымалдаушыларын емдеу кезінде және одан кейін бірнеше ай бойы жедел HBV-инфекция симптоматикасы тұрғысынан бақылау қажет. Созылмалы вирустық В гепатитінің (HBV) реактивация профилактикасы ретінде жүргізілетін ИНФ-α тежегіштерімен біріктірілген вирусқа қарсы дәрілермен HBV тасымалдаушыларын емдеуге қатысты деректер жеткіліксіз. HBV реактивациясы Ремикейд® препаратымен емдеуді тоқтатуға көрсетілім және қажетті қосалқы емдік шаралармен толықтырылатын вирусқа қарсы тиімді емнің басы болып табылады.

Гепатобилиарлы бұзылулар

Ремикейд® препаратын постмаркетингтік қолдану аясында сарғаю және инфекциялық емес гепатиттің, соның ішінде аутоиммундық гепатит белгілерімен болатын жағдайлар хабарланған. Бауыр трансплантациясы қажет болғанша үдеген немесе өліммен аяқталған бауыр жеткіліксіздігінің бірлі-жарым жағдайлары анықталды. Бауыр дисфункциясының

симптоматикасы бар пациенттерде оның зақымдану дәрежесін бағалау қажет. Сарғаю және/немесе АЛТ деңгейінің жоғарғы қалып шегінен ≥ 5 есе жоғарылауы анықталғанда Ремикейд® препаратымен емдеуді тоқтатып, зертханалық ауытқуды мұқият бағалау керек.

ИФ- α тежегіштерін және анакинраларды бір мезгілде тағайындау

Анакинра басқа ИФ- α тежегіші – этанерцептпен бір мезгілде тағайындалған клиникалық зерттеулерде күрделі инфекциялар және нейтропения жағдайлары хабарланған; бұл орайда осы біріктірілімнің клиникалық әсері этанерцептпен монотерапия кезіндегіден үздік болмаған. Этанерцепттің анакинрамен біріктірілімінің жағымсыз құбылыстар сипаты анакинраның басқа ИФ- α тежегіштерімен біріктірілімінің уыттылығына ұқсас деп жорамалдауға мүмкіндік береді.

Осыған байланысты Ремикейд® препаратын анакинрамен біріктірілімде қолдану ұсынылмайды.

ИФ- α тежегішін және абатацептті бір мезгілде тағайындау

Клиникалық зерттеулерде ИФ- α тежегіштерінің абатацептпен біріктірілімін зерттегенде инфекциялардың, соның ішінде монотерапия режиміндегі ИФ- α тежегіштерімен салыстырғанда күрделі инфекциялардың аса жоғары қаупі анықталды; бұл орайда клиникалық тиімділігінің артуы болмаған.

Ремикейд® препаратын абатацептпен біріктірілімде қолдану ұсынылмайды

Басқа биологиялық препараттармен бірге қолдану

Ремикейд® препараты мен дәл сол көрсетілімдер бойынша қолдануға арналған басқа биологиялық препараттарды бірге қолдануға қатысты деректер жеткіліксіз. Инфекциялардың, сондай-ақ басқа фармакологиялық өзара әрекеттесулердің даму қаупі артуы мүмкін болғандықтан, Ремикейд® препаратын аталған препараттармен бірге қолдану ұсынылмайды.

Әртүрлі биологиялық БМАРП-мен емдеуді алмастыру

Бір биологиялық препараттан екіншісіне ауысқанда сақ болу керек, өйткені айқаспалы биологиялық белсенділік жағымсыз әсерлердің, соның ішінде инфекциялардың да даму қаупін арттыруы мүмкін.

Тірі вакциналар/емдік инфекциялық агенттер

ИФ- α тежегіштерімен ем алған пациенттердің тірі вакциналармен вакцинациялауға және инфекцияларды тірі вакциналармен екінші рет трансмиссиялауға жауабы жөнінде деректер шектеулі. Тірі вакциналарды пайдалану клиникалық, соның ішінде жайылған инфекциялардың дамуына себеп бола алады.

Тірі вакциналармен бір мезгілде вакцинациялау ұсынылмайды.

Туылған соң БЦЖ вакцинасын енгізуден кейін Кальметт-Герен бациллаларының таралуы салдарынан құрсақ ішінде инфликсимаб әсеріне ұшыраған сәбилерде өліммен аяқталған жағдайлар хабарланған.

Тірі вакциналарды бала туылған соң 6 ай өтпей тұрып құрсақ ішінде инфликсимаб әсеріне ұшыраған сәбилерде қолдану ұсынылмайды.

Емдік инфекциялық агенттердің әлсіретілген тірі бактериялар сияқты басқа түрлері де (мысалы, обырды емдеу үшін қуықты Кальметт-Герен бациллаларымен инстиляциялау кезінде) клиникалық, соның ішінде жайылған инфекциялардың дамуына әкелуі мүмкін. Емдік инфекциялық агенттерді Ремикейд® препаратымен біріктіріп қолдану ұсынылмайды.

Аутоиммундық үдерістер

ИФ-α тежегіштерімен емделу кезінде дамитын ИФ-α салыстырмалы тапшылығы иммундық үдерістер үшін индуктор рөлін атқаруы мүмкін. Егер Ремикейд® препаратымен емделуден кейін пациентте жегі тәрізді синдромға ұқсайтын симптомдар пайда болса немесе екі спиральді (нативті) ДНҚ-ға антиденелерге оң тест анықталса, Ремикейд® препаратымен емдеу тоқтатылуы тиіс.

Неврологиялық құбылыстар

Ремикейдті® қоса, ИФ-α тежегіштерімен емделу кезінде алғаш анықталған ОЖЖ демиелинизацияланатын ауруларының (жайылған склероз, шеткері жүйке жүйесінің демиелинизацияланатын аурулары, Гийен-Барре синдромы), сондай-ақ тиісті аурулар симптомдарының және/немесе рентгенографиялық көрінісінің нашарлау жағдайлары хабарланған. Ремикейд® препаратымен емдеу басталғанша баяғыда немесе таяуда дамыған демиелинизацияланатын аурулары бар пациенттерде ИФ-α тежегіштерімен емдеудің пайдасы мен қаупін мұқият бағалау қажет. Егер ауру Ремикейд® препаратымен емделу кезінде дамыса, емді тоқтату керек.

Қатерлі жаңа түзілімдер және лимфопрлиферациялық бұзылыстар

ИФ-α тежегіштерін клиникалық зерттеулердің бақыланатын бөлігінде ИФ-α тежегіштерімен емделу кезінде, лимфоманы қоса, қатерлі жаңа түзілімдердің даму жиілігі, бақылау тобымен салыстырғанда, жоғары болды. Ремикейд® препаратының клиникалық зерттеулерінде әртүрлі бекітілген көрсеткіштер бойынша лимфома жиілігі, жалпы қауымда болжанатын жиілікпен салыстырғанда, Ремикейд® препаратымен емделу кезінде жоғары болды, алайда жалпы бұл жиілік жоғары болмаған. ИФ-α тежегіштерін постмаркетингтік қолдану аясында лейкоздардың даму жағдайлары да хабарланған. Ұзақ ағымды белсенділігі жоғары ревматоидты артриті бар пациенттерде лимфомалар мен лейкоздардың даму аясының қаупі жоғары, бұл қауіптің бағалануын қиындатады. Өкпенің орташа және ауыр дәрежедегі созылмалы обструкциялық ауруы (ӨСОА) бар пациенттер қатысқан Ремикейд® препаратының клиникалық зерттеуінде қатерлі жаңа түзілімдер жиілігі, бақылау тобымен салыстырғанда, Ремикейд® препаратымен емделу кезінде жоғары болды. Барлық пациенттер белсенді шылым шегушілер болды, бұл ӨСОА себепшісі болуы мүмкін. Шылым шегумен байланысты қатерлі жаңа түзілімдер қаупі жоғары пациенттерге ем тағайындауға сақтықпен келу керек. Қолда бар деректерге сай, ИФ-α тежегіштерімен емделу кезінде лимфомалар немесе басқа да қатерлі жаңа түзілімдердің даму қаупін жоққа шығаруға болмайды. Анамнезінде қатерлі жаңа түзілімдері бар

пациенттерге ИНФ- α тежегіштерімен ем тағайындауда және алғаш анықталған қатерлі жаңа түзілімі бар пациенттерді емді жалғастыруда сақ болу керек. Препаратты иммунодепрессанттармен қарқынды емнен немесе ұзақ уақыттық ПУВА-емнен өткен псориазы бар пациенттерге тағайындағанда да сақтық таныту керек. Ем алуды 18 жасқа дейін бастаған балалар, жасөспірімдер және жас тұлғаларда (22 жасқа дейінгі) ИНФ- α тежегіштерін, соның ішінде Ремикейд[®] препаратын постмаркетингтік қолдану кезінде кейбіреуі өліммен аяқталуға алып келген қатерлі жаңа түзілімдер дамыған жағдайлар хабарланған. Барлық жағдайлардың жартысына жуығын лимфомалар құрады. Сонымен бірге қатерлі ісіктердің әртүрлі типтері, әдетте, иммунтапшылық кезінде дамитын сирек түрлерімен қоса диагностикаланған. ИНФ- α тежегіштерімен ем алатын пациенттерде қатерлі жаңа түзілімдердің даму қаупін жоққа шығаруға болмайды. Ремикейдті[®] қоса, ИНФ- α тежегіштерін постмаркетингтік қолдану кезінде гепатолиенальді Т-жасушалы лимфома (HSTCL) жағдайлары хабарланған. Т-жасушалы лимфоманың сирек бұл типі өте қарқынды өтіп, әдетте, өліммен аяқталуға алып келеді. Бұл Крон ауруы немесе ойық жаралы колиті бар пациенттер, көпшілік жағдайларда жасөспірімдер және жас ер адамдар болды.

Барлық пациенттер Ремикейд[®] препаратының инфузиясымен бір мезгілде немесе дәл соған дейін азатиоприн немесе б-меркаптопурин алған. Азатиоприн немесе б-меркаптопуриннің Ремикейд[®] препаратымен біріктірілімін пайдалану қаупінің зор екенін ескеру керек. Сондықтан, Ремикейд[®] препаратымен емделу кезінде гепатолиенальді Т-жасушалы лимфоманың даму қаупін жоққа шығаруға болмайды. Меланома және Меркель карциномасы ИНФ-блокаторлармен, соның ішінде Ремикейд[®] препаратымен емдеуден өткен пациенттерде тіркелген. Барлық пациенттерге, әсіресе, тері обырын дамытатын қауіп факторлары болғанда теріні жүйелі тексеру ұсынылады.

Қауымдық ретроспективті когорталық зерттеуде, биологиялық препараттар алмаған пациенттермен салыстырғанда, инфликсимаб алған ревматоидты артриті бар әйелдерде немесе, 60 жастан асқандарды қоса, жалпы қауымда жатыр мойны жағдайларының артуы анықталған. Кейіннен, 60 жастан асқандарды қоса, Ремикейд[®] препаратын алған әйелдерді мезгіл-мезгіл тексеру қажет.

Тоқ ішек дисплазиясының немесе карциномасының қаупі жоғары (мысалы, ұзаққа созылған ойық жаралы колиті немесе біріншілік склерозданған холангиті бар пациенттер) ойық жаралы колиті бар немесе анамнезінде тоқ ішек дисплазиясы немесе карциномасы бар пациенттердің бәрі емнің басталуына дейін де, емделу кезінде де дисплазияға жүйелі тексерілуі тиіс. Тексеруде жергілікті нұсқауларға сәйкес колоноскопия және биопсия қамтылуы тиіс. Ремикейд[®] препаратымен емдеудің тоқ ішек дисплазиясы немесе обырының даму қаупіне ықпалын бағалау үшін қолжетімді деректер жеткіліксіз.

Ремикейд® препаратымен емделу кезінде алғаш анықталған дисплазиясы бар пациенттерде онкология қауіпінің жоғарылау ықтималдығы анықталмағандықтан, әрбір жағдайда қауіп және пайда арақатынасын мұқият бағалап, Ремикейд® препаратымен емдеуді тоқтату мәселесін қарастыру қажет.

Жүрек жеткіліксіздігі

Жүрек жеткіліксіздігі жеңіл пациенттерді емдеу (NYHA бойынша ІІІ класс) сақтықпен жүргізілуі тиіс. Пациенттер мұқият бақылауда болуы тиіс, ал жүрек жеткіліксіздігінің жаңа симптомдары білінгенде немесе бұрыннан барлары нашарлағанда Ремикейд® препаратымен емдеу тоқтатылуы тиіс.

Гематологиялық реакциялар

ІНФ-α тежегіштерімен, соның ішінде Ремикейд® препаратымен емделу кезінде панцитопения, лейкопения, нейтропения және тромбоцитопения жағдайлары хабарланған. Қан дискразиясы симптоматикасы дамыған жағдайда (қан жасушаларының немесе қан ұю факторларының патологиялық өзгерістері) (мысалы, тұрақты қызба, қанталаулар, қан кетулер, бозару) пациенттер дереу медициналық жәрдемге жүгінуі тиіс.

Расталған елеулі гематологиялық ауытқулары бар пациенттерде Ремикейд® препаратымен ем тоқтатылуы тиіс.

Басқалары

Хирургиялық араласулар, соның ішінде артропластика жасалған пациенттер үшін Ремикейд® препаратының қауіпсіздік деректері шектеулі. Операцияға дайындалғанда Ремикейд® препаратының жартылай шығарылу кезеңінің ұзаққа созылатынын ескеру керек. Егер Ремикейд® препаратымен емделу кезінде операция жасау қажет болса, инфекцияның бар-жоғына тексеру жүргізіліп, тиісті шаралар қабылдану керек.

Крон ауруы бар пациенттерде емдеуге жауаптың болмауы хирургиялық араласуды талап ететін бекітілген фиброзды стриктуралардың барын айғақтай алады. Ремикейдтің® фиброзды стриктураның өршуіне немесе түзілуіне ықпал ететіні туралы ешбір деректер жоқ.

Пациенттердің ерекше топтары

Егде пациенттер (≥ 65 жас)

Бақылауларға сай, Ремикейд® препаратымен емделу кезінде күрделі инфекциялардың даму жиілігі, 65 жасқа толмаған пациенттермен салыстырғанда, 65 жастан асқан пациенттерде жоғары. Бірнеше жағдайларда ондай инфекциялар өліммен аяқталуға алып келген. Егде пациенттерді емдеуде инфекциялар дамуының ерекше қауіпін есте ұстау керек.

Балалар жасындағы пациенттер

Препарат 6 жасқа дейінгі балаларды емдеу үшін пайдалануға ұсынылмайды, өйткені препараттың аталған топтағы пациенттер үшін қауіпсіздігі мен тиімділігі анықталмаған.

Инфекциялар

Клиникалық зерттеулерде инфекциялардың даму жиілігі, ересектерге қарағанда, балаларда жоғары болды.

Вакцинациялар

Пациенттерге Ремикейд® препаратымен ем басталғанша ағымдағы профилактикалық егу күнтізбесіне сәйкес мүмкіндігінше толық вакцинациядан өту ұсынылады.

Қатерлі жаңа түзілімдер және лимфопрлиферациялық бұзылулар

ИНФ-α тежегіштерін, соның ішінде Ремикейд® препаратын постмаркетингтік қолдану кезінде ем алуды 18 жасқа дейін бастаған балалар, жасөспірімдер және жас тұлғаларда (22 жасқа дейінгі) кейбіреуі өліммен аяқталуға алып келген қатерлі жаңа түзілімдер дамыған жағдайлар хабарланған. Барлық жағдайлардың жартысына жуығы лимфоманы құрайды. Сонымен бірге, қатерлі ісіктердің әртүрлі типтері әдетте иммунтапшылық кезінде дамитын сирек түрлерімен қоса диагностикаланған. Сондықтан ИНФ-α тежегіштерімен ем алатын балалар мен жасөспірімдерде қатерлі жаңа түзілімдердің даму қаупін жоққа шығаруға болмайды.

Ремикейдті® қоса, ИНФ-α тежегіштерін постмаркетингтік қолдану кезінде гепатолиенальді Т-жасушалы лимфома (HSTCL) жағдайлары хабарланған. Т-жасушалы лимфоманың бұл сирек типі өте қарқынды өтіп, әдетте, өліммен аяқталуға алып келеді. Барлық дерлік пациенттер Ремикейд® препаратының инфузиясы кезінде немесе тура соған дейін азатиоприн немесе 6-меркаптопурин алған. Бұл Крон ауруы немесе ойық жаралы колиті бар пациенттер, көпшілік жағдайларда жасөспірімдер мен жас ер адамдар болды. Азатиоприн немесе 6-меркаптопуриннің Ремикейд® препаратымен біріктірілімінің қаупі зор екенін ұмытуға болмайды. Сондықтан Ремикейд® препаратымен емделу кезінде гепатолиенальді Т-жасушалы лимфоманың даму қаупі жоққа шығарылмайды.

Жүктілік және лактация кезеңі

Ұрпақ өрбіту жасындағы әйелдер

Ұрпақ өрбіту жасындағы әйелдер жүктіліктің дамуын болдырмау үшін контрацепцияның талапқа сай шараларын қадағалап, сондай-ақ инфликсимабты соңғы енгізуден кейін 6 айдан кем емес уақыт бойы оны қадағалауды жалғастыруы тиіс.

Жүктілік

Проспективтік деректер жинау нәтижелері бойынша жүктілік барысында инфликсимаб қабылданған жүктіліктердің орташа саны, препаратты бірінші триместр кезінде қабылдаған 1100 әйелді қоса, белгілі нәтижелермен тірі балаларды туумен аяқталды, бұл жаңа туғандардың дамуындағы ақаулар жиілігінің артқанын білдірмейді. Солтүстік Еуропадағы бақылаушылық зерттеу нәтижелеріне сүйене отырып, С-бөлім үшін (OR, 95% CI; p-мәні) жоғары қауіп (1.50, 1.14-1.96; p=0.0032), мезгіліен бұрын босану (1.48, 1.05-2.09, p = 0.024), осы гестациялық жас үшін төмен салмақ (2.79, 1.54-5.04, p = 0.0007), және баланың дүниеге

келген кездегі төмен салмағы (2.03, 1.41-2.94, $p = 0.0002$) иммуномодуляторлардың және/немесе кортикостероидтардың әсеріне ұшыраған әйелдермен (6 460 жүктілік жағдайы) салыстырғанда инфликсимабты жүктілік кезінде (иммуномодуляторлармен/кортикостероидтармен немесе оларсыз, 270 жүктілік жағдайы) қабылдаған әйелдерде байқалды. Инфликсимабтың әсерінің және/немесе негізгі аурудың ауырлығының бұл нәтижелерге әсерінің әлеуетті нәтижесі анық емес күйде қалуда.

ИНФа тежелуінің нәтижесінде инфликсимабты жүктілік кезінде қабылдау жаңа туған сәбидің қалыпты иммундық жауабына ықпал етуі мүмкін. Тышқанның ИНФа функционалдық белсенділігін талғамалы басатын ұқсас антиденені пайдаланып тышқандарға жүргізілген эмбриондық уыттылығын зерттеу барысында анаға уыттылық, эмбриондық уыттылық немесе тератогенділік жағдайлары анықталған жоқ.

Қолжетімді клиникалық тәжірибе шектеулі. Инфликсимабты жүктілік кезінде айқын қажет болған жағдайда ғана пайдалану керек.

Инфликсимаб плацента арқылы өтеді және жаңа туған сәби сарысуында 6 айға дейінгі уақыт бойы анықталды. Егер инфликсимаб жүктілік кезінде қабылданса, өлімге ұшыратуы мүмкін күрделі диссеминацияланған инфекцияны қоса, балаларда инфекцияның жоғары қаупі білінуі мүмкін. Тірі вакциналарды (мысалы, БЦЖ вакциналары) құрсақішілік кезеңде инфликсимаб әсеріне ұшыраған балаларға енгізу дүниеге келген соң 6 ай бойы ұсынылмайды. Сондай-ақ агранулоцитоз жағдайы да хабарланды.

Лактация кезеңі

Ішке қабылдаудан кейін инфликсимабтың адам сүтіне өтуі және оның жүйелі қан ағымына сіңірілуі туралы деректер жоқ. Әйелдерде иммуноглобулиндер экскрециясы сүт арқылы жүретіндіктен, инфликсимабпен ем аясында, сондай-ақ ем аяқталған соң кемінде 6 ай бойы бала емізуге кеңес берілмейді.

Фертильділік

Зерттеулер деректері инфликсимабтың фертильділікке және ұрпақ өрбіту функциясына ықпалы туралы қорытындылар жасауға жеткіліксіз.

Дәрілік заттың көлік құралын немесе қауіптілігі зор механизмдерді басқару қабілетіне ықпал ету ерекшеліктері

Ремикейд® автокөлік басқару және механизмдермен жұмыс жасау қабілетіне мардымсыз әсерін тигізуі мүмкін. Препарат енгізілген соң бас айналуы мүмкін.

Артық дозалануы

Артық дозалану жағдайлары хабарланбаған. Бақылауларға сай, препараттың 20 мг/кг дейінгі бір реттік дозалары уытты емес.

Шығарылу түрі және қаптамасы

Препарат резеңке тығынмен жабылған, алюминий қалпақшамен қаусырылған және пластик қақпақпен қорғалған I типті шыны құтыға салынады.

Препараты бар 1 құтыдан медициналық қолдану жөніндегі мемлекеттік және орыс тілдеріндегі нұсқаулықпен бірге картон қорапшаға салады.

Сақтау шарттары

2⁰С-ден 8⁰С-ге дейінгі температурада сақтау керек.

Жарамдылық мерзімінің шегінде препаратты 30⁰С-ден аспайтын температурада 6 ай бойы сақтауға болады және егер осы кезең ішінде пайдаланылмаса, жойылуы тиіс.

Дайын ерітінді 2⁰С- 8⁰С температурада 24 сағат бойы сақтағанда жарамды. Балалардың қолы жетпейтін жерде сақтау керек!

Сақтау мерзімі

3 жыл

Жарамдылық мерзімі өткеннен кейін препаратты қолдануға болмайды.

Дәріханалардан босатылу шарттары

Рецепт арқылы

Өндіруші

Силаг АГ, Швейцария,
Хохштрассе 201, Шаффхаузен

Тіркеу куәлігінің иесі:

«Джонсон & Джонсон» ЖШҚ, Мәскеу, Ресей.

Қазақстан Республикасы аумағында тұтынушылардан дәрілік заттың сапасына қатысты шағымдарды (ұсыныстарды) қабылдайтын және дәрілік заттың тіркеуден кейінгі қауіпсіздігін қадағалауға жауапты ұйымның атауы, мекенжайы және байланыс деректері (телефон, факс, электронды поштасы):

Қазақстан Республикасындағы “Джонсон & Джонсон” ЖШҚ филиалы
050040, Алматы қ., Тимирязев к-сі, 42, № 23 «А» павильоны
Тел.: +7 (727) 356 88 11
e-mail: DrugSafetyKZ@its.jnj.com