

УТВЕРЖДЕНА
Приказом Председателя
Комитета Фармации
Министерства здравоохранения
Республики Казахстан
от «15» июня 2018 г.
№ N015590

**Инструкция по медицинскому применению
лекарственного средства
Ремикейд[®]**

Торговое название

Ремикейд[®]

Международное непатентованное название

Инфликсимаб

Лекарственная форма

Порошок лиофилизированный для приготовления концентрата для приготовления раствора для внутривенного введения 100 мг.

Состав

Один флакон содержит

активное вещество - инфликсимаб 100 мг,

вспомогательные вещества: натрия дигидрофосфат, натрия гидрофосфат, сахараза, полисорбат 80.

Описание

Лиофилизированная масса в виде таблетки белого цвета без расплавлений и механических включений.

Восстановленный раствор: слегка опалесцирующая жидкость от бесцветного до слегка желтого цвета.

Фармакотерапевтическая группа

Иммунодепрессанты. Ингибиторы фактора некроза опухолей альфа (TNF- α). Инфликсимаб.

Код АТХ L04AB02

Фармакологические свойства.

Фармакокинетика

Однократные внутривенные инфузии инфликсимаба в дозах 1, 3, 5, 10 или 20 мг/кг приводили к дозозависимому повышению максимальной концентрации в сыворотке крови (C_{max}) и площади под кривой концентрация - время (AUC).

Объем распределения в равновесном состоянии (медиана V_d от 3,0 до 4,1 литра) не зависел от введенной дозы, указывая на преимущественное распределение инфликсимаба в сосудистом русле. Временной зависимости фармакокинетики не наблюдалось. Из-за невозможности проследить путь инфликсимаба (т.к. это IgG), пути выведения лекарственного средства неизвестны. Неизменный инфликсимаб не обнаружен в моче. Никаких значимых различий клиренса или объема распределения, связанных с возрастом или весом пациентов с ревматоидным артритом выявлено не было. Фармакокинетических исследований инфликсимаба с участием пожилых пациентов проведено не было, как и исследований с участием пациентов с заболеваниями печени или почек.

При введении однократных доз 3, 5 или 10 мг/кг медианные показатели C_{max} составляли 77, 118 и 277 мкг/мл, соответственно. Медиана конечного периода полураспада при этих дозах варьировала от 8 до 9,5 дней. У большинства пациентов инфликсимаб определялся в сыворотке крови, по меньшей мере, на протяжении 8 недель после введения рекомендуемой однократной дозы 5 мг/кг для пациентов с болезнью Крона и при введении поддерживающей дозы 3 мг/кг в режиме каждые 8 недель для пациентов с ревматоидным артритом.

Повторное применение инфликсимаба (пациентами с фистулообразующей формой болезни Крона в дозе 5 мг/кг на 0, 2 и 6 неделях, пациентам с ревматоидным артритом в дозах 3 или 10 мг/кг каждые 4 или 8 недель) сопровождалось незначительным накоплением инфликсимаба в сыворотке крови после второй дозы. В дальнейшем клинически значимого накопления препарата не наблюдалось. У большинства пациентов с фистулообразующей формой болезни Крона инфликсимаб определялся в сыворотке крови в течение 12 недель (диапазон от 4 до 28 недель) после начала терапии.

Пациенты детского возраста

Результаты популяционного фармакокинетического анализа по данным, полученным у пациентов с неспецифическим язвенным колитом ($n^*=60$), болезнью Крона ($n=112$), ювенильным ревматоидным артритом ($n=117$) и болезнью Кавасаки ($n=16$) в возрастном диапазоне от 2 месяцев до 17 лет, продемонстрировали нелинейную зависимость уровня воздействия инфликсимаба от массы тела.

После применения препарата Ремикейд® в дозе 5 мг/кг по схеме каждые 8 недель прогностическое медианное равновесное воздействие инфликсимаба (площадь под кривой «концентрация в плазме – время» в равновесном состоянии AUC_{ss}) у детей в возрасте от 6 до 17 лет оказалось приблизительно на 20% ниже, чем прогностическое медианное равновесное воздействие препарата у взрослых. Прогностическое медианное значение AUC_{ss} у детей в возрасте 2 лет - < 6 лет было примерно на 40% меньше, чем у взрослых, хотя число обследованных пациентов было ограниченным.

*n- количество обследованных пациентов

Фармакодинамика

Механизм действия

Инфликсимаб, активное вещество препарата Ремикейд® – это химерное мышино-человеческое моноклональное антитело класса IgG1, получаемое из гибридомы мышей с помощью технологии рекомбинантных ДНК, которое с высокой степенью сродства связывается как с растворимыми, так и с трансмембранными формами фактора некроза опухоли-альфа (ФНО- α), но не с лимфотоксином α (ФНО- β).

Согласно многочисленным биопробам *in vitro*, инфликсимаб ингибирует функциональную активность ФНО- α . Инфликсимаб предотвращал развитие заболевания у трансгенных мышей, у которых в результате конститутивной экспрессии ФНО- α человека развивался полиартрит, а при введении препарата после начала заболевания, способствовал заживлению эрозированных поверхностей суставов. В условиях *in vivo* инфликсимаб быстро образует устойчивые комплексы с ФНО- α человека, что приводит к снижению биоактивности ФНО- α .

У пациентов с ревматоидным артритом выявлена повышенная концентрация ФНО- α в суставах, коррелирующая с повышением активности заболевания. Лечение пациентов с ревматоидным артритом препаратом Ремикейд® приводило к снижению инфильтрации воспалительными клетками очагов воспаления в суставах, а также к уменьшению экспрессии молекул, опосредующих клеточную адгезию, хемоаттракцию и повреждение тканей. После лечения препаратом Ремикейд® у пациентов определялось снижение уровня сывороточного интерлейкина 6 (ИЛ-6) и С-реактивного белка (СРБ), а также повышение уровня гемоглобина у пациентов с ревматоидным артритом и сниженным гемоглобином, в сравнении с исходным. Митогенная стимуляция *in vitro* не приводила к значимому снижению числа периферических лимфоцитов крови или соответствующих пролиферативных ответов, по сравнению с интактными клетками пациентов. Лечение препаратом Ремикейд® пациентов с псориазом приводило к снижению воспаления эпидермиса и нормализации дифференциации кератиноцитов в псориатических бляшках. Краткосрочное лечение препаратом Ремикейд® пациентов с псориатическим артритом приводило к снижению числа Т-клеток и кровеносных сосудов в синовиальных оболочках и псориатически измененной коже.

При гистологической оценке биоптатов ободочной кишки, полученных до и через 4 недели после введения препарата Ремикейд®, было выявлено существенное снижение уровня ФНО- α . Лечение препаратом Ремикейд® пациентов с болезнью Крона также приводило к заметному снижению часто повышенного сывороточного маркера воспаления - СРБ. Общее число периферических лейкоцитов после лечения препаратом Ремикейд® изменялось лишь минимально, хотя изменения уровня лимфоцитов, моноцитов и нейтрофилов были в пределах нормальных значений.

Мононуклеарные клетки периферической крови (МКПК) у получавших Ремикейд® пациентов, свидетельствовали о неизменной способности к пролиферативному ответу на раздражители, по сравнению с не получавшими лечение пациентами, и при последующем лечении препаратом Ремикейд® существенных изменений в продукции цитокинов стимулированными МКПК не наблюдалось. При изучении мононуклеаров собственной пластинки, выделенных из биоптатов слизистой кишечника после лечения препаратом Ремикейд®, было выявлено снижение числа клеток, сохраняющих способность к экспрессии ФНО-α и интерферона-γ. Как было показано в дополнительных гистологических исследованиях, лечение препаратом Ремикейд® приводило к снижению инфильтрации воспалительными клетками пораженных зон кишечника и уменьшению маркеров воспаления в этих зонах. При эндоскопических исследованиях слизистой кишечника были получены доказательства заживления слизистой на фоне лечения препаратом Ремикейд®.

Показания к применению

Взрослые

- ревматоидный артрит в комбинации с метотрексатом у взрослых пациентов с активной фазой заболевания и неполным ответом на болезнь-модифицирующие антиревматические препараты (БМАРП), включая метотрексат, а также у взрослых пациентов с тяжелым прогрессирующим заболеванием в активной фазе, ранее не леченных метотрексатом или другими БМАРП (при применении Ремикейда® у пациентов рентгенологически продемонстрировано снижение прогрессирования структурных поражений суставов)
- болезнь Крона средней и тяжелой степени в активной фазе у взрослых пациентов с неполным ответом на терапию кортикостероидами и/или иммунодепрессантами, либо с непереносимостью такой терапии или медицинскими противопоказаниями к ее проведению.
- фистулообразующая форма болезни Крона в активной фазе у взрослых пациентов с неполным ответом на традиционную терапию (включая антибиотики, дренирование и иммунодепрессанты)
- язвенный колит средней и тяжелой степени в активной фазе у взрослых пациентов с неполным ответом на традиционные методы лечения, включая кортикостероиды и 6-меркаптопурин или азатиоприн, либо с непереносимостью этих методов или медицинскими противопоказаниями к их проведению
- анкилозирующий спондилоартрит тяжелой степени в активной фазе у взрослых с неполным ответом на традиционную терапию
- прогрессирующий псориатический артрит в активной фазе у взрослых с неполным ответом на предыдущую терапию БМАРП в комбинации с метотрексатом или в качестве монотерапии у пациентов с

непереносимостью к метотрексату или с противопоказаниями к его применению (Ремикейд® улучшает физическое состояние пациентов с псориатическим артритом, снижает прогрессирование структурных поражений периферических суставов у пациентов с полиартикулярным, симметричным подтипом заболевания, что доказано рентгенологически)

- бляшечный псориаз средней и тяжелой степени тяжести у взрослых с неполным ответом на другие виды системной терапии, включая циклоспорин, метотрексат или ПУВА, их непереносимостью или противопоказаниями к их применению.

Дети

- болезнь Крона тяжелой степени в активной фазе у детей и подростков в возрасте от 6 до 17 лет, не отвечающих на традиционную терапию, включая кортикостероиды, иммуномодуляторы и первичную нутритивную терапию, либо с непереносимостью этих методов или противопоказаниями к их применению (Ремикейд® изучался только в комбинации с традиционными иммунодепрессантами)

- тяжелый активный язвенный колит у детей и подростков в возрасте от 6 до 17 лет с неполным ответом на традиционную терапию, включая кортикостероиды и 6-меркаптопурин или азатиоприн, или с непереносимостью или медицинскими противопоказаниями для применения подобных препаратов

Способ применения и дозы

Индукционная терапия

Лечение препаратом Ремикейд® может назначить только квалифицированный врач, имеющий достаточный опыт диагностики и лечения ревматоидного артрита, воспалительных заболеваний кишечника, анкилозирующего спондилоартрита, псориатического артрита или псориаза. Ремикейд® должен вводиться внутривенно. Инфузии препарата могут проводиться только квалифицированными медицинскими сотрудниками, знакомыми с возможными осложнениями при внутривенном введении препарата. Проходящим лечение пациентам необходимо выдать аннотацию к лекарству и особую идентификационную карточку пациента.

На время лечения препаратом Ремикейд® следует скорректировать сопутствующую терапию, например, кортикостероидами и иммунодепрессантами.

Режим дозирования

Взрослые (≥ 18 лет)

Ревматоидный артрит

Внутривенная инфузия в дозе 3 мг/кг и дополнительные инфузии в дозе 3 мг/кг на 2 и 6 неделях после первой инфузии, затем каждые 8 недель.

Ремикейд® должен назначаться в комбинации с метотрексатом.

Согласно доступным наблюдениям, клинический ответ обычно развивается в течение 12 недель после начала лечения. В случае неполного ответа на лечение или его потерю по завершении упомянутого периода можно рассмотреть вариант поэтапного повышения дозы, примерно по 1.5 мг/кг, максимум до 7.5 мг/кг каждые 8 недель. Возможен и вариант назначения препарата по 3 мг/кг каждые 4 недели. При достижении адекватного ответа следует продолжать лечение в выбранной дозе и с выбранной частотой. Следует тщательно рассмотреть целесообразность продолжения терапии у пациентов, не достигающих терапевтического эффекта в первые 12 недель лечения или после корректировки дозы.

Средняя и тяжелая степень болезни Крона в активной фазе

Внутривенная инфузия в дозе 5 мг/кг и дополнительная инфузия в дозе 5 мг/кг через 2 недели. В случае отсутствия ответа после 2 доз лечение препаратом Ремикейд® должно быть прекращено. Доступные данные не поддерживают продолжение лечения препаратом Ремикейд® у пациентов, не достигающих ответа в течение 6 недель после первой инфузии.

Варианты продолжения терапии у отвечающих на лечение пациентов:

- Поддерживающая терапия: дополнительная инфузия в дозе 5 мг/кг через 6 недель после первоначальной дозы, затем каждые 8 недель или
- Повторное применение препарата: инфузия в дозе 5 мг/кг при возобновлении симптоматики (смотрите пункт «Повторное применение препарата» ниже).

Хотя сравнительных данных недостаточно, доступные ограниченные данные для пациентов, изначально ответивших на дозу 5 мг/кг, но утративших этот ответ, указывают на возможность его восстановления при повышении дозы. С особой осторожностью следует подходить к рассмотрению вопроса о продолжении терапии у пациентов, не достигающих терапевтической пользы после корректировки дозы.

Фистульная форма болезни Крона в активной фазе

Внутривенная инфузия в дозе 5 мг/кг и дополнительные инфузии в дозе 5 мг/кг на 2 и 6 неделях после первой инфузии. При отсутствии ответа после 3 доз, лечение препаратом Ремикейд® должно быть прекращено.

Варианты продолжения терапии у отвечающих на лечение пациентов:

- Поддерживающая терапия: дополнительные инфузии в дозе 5 мг/кг каждые 8 недель или
- Повторное применение препарата: инфузия в дозе 5 мг/кг при возобновлении симптоматики, затем инфузии в дозе 5 мг/кг каждые 8 недель.

Хотя сравнительных данных недостаточно, доступные ограниченные данные для пациентов, изначально ответивших на дозу 5 мг/кг, но утративших этот ответ, указывают на возможность его восстановления при

повышении дозы. Следует тщательно рассмотреть целесообразность продолжения терапии у пациентов, не достигающих терапевтического эффекта после корректировки дозы.

Опыт возобновления терапии после рецидива симптоматики у пациентов с болезнью Крона ограничен, а данные сравнительной оценки соотношения польза/риск альтернативных стратегий продолжения терапии недостаточные.

Язвенный колит

Внутривенная инфузия в дозе 5 мг/кг и дополнительные инфузии в дозе 5 мг/кг на 2 и 6 неделях после первой инфузии, затем каждые 8 недель.

Согласно доступным данным, клинический ответ обычно развивается в течение 14 недель после начала лечения, то есть, после введения трех доз. Следует тщательно рассмотреть целесообразность продолжения терапии у пациентов, не достигающих терапевтического эффекта в этот период времени.

Анкилозирующий спондилоартрит

Внутривенная инфузия в дозе 5 мг/кг и дополнительные инфузии в дозе 5 мг/кг на 2 и 6 неделях после первой инфузии, затем каждые 6-8 недель.

Если ответ не развивается до 6-ой недели (то есть, после введения 2 доз), лечение препаратом Ремикейд® должно быть прекращено.

Псориатический артрит

Внутривенная инфузия в дозе 5 мг/кг и дополнительные инфузии в дозе 5 мг/кг на 2 и 6 неделях после первой инфузии, затем каждые 8 недель.

Псориаз

Внутривенная инфузия в дозе 5 мг/кг и дополнительные инфузии в дозе 5 мг/кг на 2 и 6 неделях после первой инфузии, затем каждые 8 недель. Если ответ не развивается до 14-ой недели (то есть, после введения 4 доз), лечение препаратом Ремикейд® должно быть прекращено.

Повторное применение препарата (реиндукционная терапия) пациентам с болезнью Крона и ревматоидным артритом

В случае рецидива симптоматики можно повторно ввести Ремикейд® в течение 16 недель после последней инфузии. В клинических исследованиях реакции гиперчувствительности замедленного типа были редкими и происходили после перерыва в лечении препаратом Ремикейд® менее 1 года. Данные о безопасности и эффективности повторного введения препарата после перерыва в лечении препаратом Ремикейд® более 16 недель отсутствуют. Это касается пациентов с болезнью Крона и ревматоидным артритом.

Повторное применение препарата пациентам с язвенным колитом

Безопасность и эффективность повторного введения препарата в режиме, отличном от одного раза в 8 недель, не установлена.

Повторное применение препарата пациентам с анкилозирующим спондилоартритом

Безопасность и эффективность повторного введения препарата в режиме, отличном от одного раза каждые 6-8 недель, не установлена.

Повторное применение препарата пациентам с псориатическим артритом

Безопасность и эффективность повторного введения препарата в режиме, отличном от одного раза каждые 8 недель, не установлена.

Повторное применение препарата пациентам с псориазом

Имеющийся ограниченный опыт введения однократной дозы препарата Ремикейд® пациентам с псориазом, не получавшим препарат больше 20 недель, говорит о снижении эффективности лечения и повышении частоты развития инфузионных реакций легкой и средней степени тяжести, по сравнению с исходным индукционным режимом.

Ограниченный опыт возобновления лечения в реиндукционном режиме после внезапного обострения заболевания свидетельствует о повышении частоты инфузионных реакций, включая серьезные, по сравнению с 8-недельной поддерживающей терапией.

Повторное применение препарата при различных показаниях

В случае если поддерживающая терапия была прервана и возникает необходимость возобновить лечение, использование реиндукционного режима не рекомендовано. В этих случаях рекомендуется ввести однократную дозу препарата Ремикейд® и перейти к поддерживающей терапии, которая описана выше.

Пожилые пациенты (≥ 65 лет)

Специальных исследований препарата Ремикейд® с участием пожилых пациентов не проводилось. В клинических исследованиях отсутствовали значимые возрастные различия клиренса или объема распределения лекарственного препарата. У пожилых пациентов корректировка дозы не требуется. Более подробная информация о безопасности препарата Ремикейд® у пожилых пациентов приведена в разделах «Особые указания» и «Побочные действия».

Пациенты с нарушениями функции почек и/или печени

В этих группах пациентов Ремикейд® не изучался. Рекомендации по дозировке отсутствуют.

Пациенты детского возраста

Болезнь Крона (у детей в возрасте от 6 до 17 лет)

Внутривенная инфузия в дозе 5 мг/кг и дополнительные инфузии в дозе 5 мг/кг на 2 и 6 неделях после первой инфузии, затем каждые 8 недель. Доступные данные не поддерживают продолжение лечения препаратом Ремикейд® у детей и подростков, не отвечающих на лечение в течение первых 10 недель. Для поддержания клинического эффекта некоторым пациентам требуется короткий перерыв между введением препарата, а другим – наоборот, более продолжительный междозовый интервал. У пациентов, у которых интервал между инфузиями сокращен до менее 8

недель, может быть увеличен риск развития побочных действий. Следует тщательно оценить необходимость продолжения лечения при отсутствии дополнительного эффекта от лечения при изменениях интервала дозирования.

Безопасность и эффективность препарата Ремикейд® у детей с болезнью Крона в возрасте младше 6 лет не изучались. Полученные к настоящему моменту фармакокинетические данные представлены в разделе «Фармакокинетика», но составить рекомендации по оптимальной схеме применения препарата у детей в возрасте до 6 лет не представляется возможным.

Язвенный колит (у детей в возрасте от 6 до 17 лет)

5 мг/кг в виде внутривенной инфузии с последующим дополнительным введением в дозе 5 мг/кг в виде инфузии через 2 и 6 недель после первой инфузии, затем каждые 8 недель. Имеющиеся данные не подтверждают целесообразность дополнительного применения препарата Ремикейд® у детей, у которых не наблюдается ответа на терапию в течение первых 8 недель применения препарата.

Безопасность и эффективность препарата Ремикейд® у детей с язвенным колитом в возрасте младше 6 лет не изучались. Полученные к настоящему моменту фармакокинетические данные представлены в разделе «Фармакокинетика», но составить рекомендации по оптимальной схеме применения препарата у детей в возрасте до 6 лет не представляется возможным.

Псориаз

Безопасность и эффективность применения препарат Ремикейд® у детей и подростков с псориазом в возрасте до 18 лет к настоящему времени не установлена. Полученные к настоящему моменту данные представлены в разделе «Фармакокинетика», но составить рекомендации по оптимальной схеме применения препарата не представляется возможным.

Ювенильный идиопатический артрит, псориатический артрит и анкилозирующий спондилоартрит

Безопасность и эффективность применения препарат Ремикейд® у детей и подростков с ювенильным идиопатическим артритом, псориатическим артритом и анкилозирующим спондилоартритом в возрасте до 18 лет к настоящему времени не установлена. Полученные к настоящему моменту данные представлены в разделе «Фармакокинетика», но составить рекомендации по оптимальной схеме применения препарата не представляется возможным.

Ювенильный ревматоидный артрит

Безопасность и эффективность применения препарат Ремикейд® у детей и подростков с ювенильным ревматоидным артритом в возрасте до 18 лет к настоящему времени не установлена. Полученные к настоящему моменту данные представлены в разделах «Побочные действия» и

«Фармакокинетика», но составить рекомендации по оптимальной схеме применения препарата не представляется возможным.

Пациенты с нарушениями функции почек и/или печени

В этих группах пациентов Ремикейд® не изучался. Рекомендации по дозировке отсутствуют.

Способ введения

Ремикейд® должен вводиться внутривенно в течение 2 часов. В течение минимум 1-2 часов после инфузии пациенты должны наблюдаться на острые инфузионные реакции. Рядом должны находиться средства для их устранения, в том числе адреналин, антигистаминные препараты, кортикостероиды и воздуховод. Иногда проводится премедикация, которая может включать антигистаминные препараты, гидрокортизон и/или парацетамол, а для снижения риска инфузионных реакций, особенно если они уже развивались раньше, проводится более медленная инфузия.

Снижение времени инфузии при различных показаниях у взрослых

У тщательно отобранных взрослых пациентов, нормально перенесших как минимум 3 первые 2-часовые инфузии препарата Ремикейд® (индукционная фаза) и получающих поддерживающую терапию, можно рассмотреть вопрос о сокращении продолжительности следующих инфузий до не менее 1 часа. Если сокращение времени инфузии повлечет за собой инфузионные реакции, в последующем скорость введения препарата следует снизить. Сокращение продолжительности инфузии препарата в дозах > 6 мг/кг не изучалось.

Инструкции по приготовлению и введению препарата приведены ниже.

Особые меры предосторожности при обращении и утилизации

1. Рассчитайте необходимую дозу и число флаконов. Один флакон препарата Ремикейд® содержит 100 мг инфликсимаба. Вычислите необходимый общий объем восстановленного раствора препарата Ремикейд®.
2. В асептических условиях добавьте в каждый из флаконов по 10 мл воды для инъекций с помощью шприца с иглой №21 или меньшего калибра ($\leq 0,8$ мм) с целью восстановления его содержимого. Снимите съемный колпачок, протрите верхнюю часть флакона ватой, пропитанной 70%-ным спиртом. Вставьте иглу шприца во флакон через середину резиновой пробки и направьте струю воды для инъекций по стеклянной стенке флакона. Вращая флакон, аккуратно перемешайте раствор для растворения лиофилизированного порошка. Следует избегать продолжительных и интенсивных манипуляций. НЕ ВЗБАЛТЫВАЙТЕ СОДЕРЖИМОЕ ФЛАКОНА! При разведении возможно вспенивание раствора. Позвольте восстановленному раствору постоять 5 минут. Проверьте, чтобы раствор был от бесцветного до светло-желтого цвета и опалесцировал. В растворе могут образовываться мелкодисперсные полупрозрачные частицы, так как инфликсимаб является белком. Не

используйте раствор, если он содержит непрозрачные частицы, имеет необычный цвет или какие-либо инородные включения.

3. Доведите общий объем восстановленного раствора препарата Ремикейд® до 250 мл, добавляя 0.9% раствор натрия хлорид для инфузий. Для этого из стеклянного флакона или инфузионного мешка, который содержит 250 мл 0.9% раствора натрия хлорида, извлекают объем равный объему восстановленного раствора препарат Ремикейд®. Медленно добавьте весь объем восстановленного раствора препарата Ремикейд® в 250-мл инфузионный флакон или инфузионный мешок. Аккуратно размешайте. Не разбавлять восстановленный раствор препарата Ремикейд® другими растворителями.
4. Вводите раствор для внутривенного введения в течение рекомендованного времени. Для процедуры подходят инфузионные системы со встроенным стерильным апиrogenным фильтром с низким уровнем связывания белка (с размером пор не более 1.2 микрометра). Так как продукт не содержит консервантов, раствор для инфузий должен быть введен в течение 3 часов с момента восстановления и разбавления. Если этапы восстановления и разведения проводятся в асептических условиях, раствор для инфузий Ремикейд® должен быть использован в течение 24 часов хранения при 2-8°C. Неиспользованный раствор не пригоден для повторного применения.
5. Исследований физико-биохимической совместимости для оценки возможности одновременного назначения препарата Ремикейд® с другими препаратами не проводилось. Ремикейд® нельзя вводить одновременно с другими препаратами по одному внутривенному катетеру.
6. Оцените внешний вид препарата на инородные примеси и окраску. Не используйте препарат, если обнаружите видимые непрозрачные включения, изменения окраски или инородные примеси.
7. Неиспользованный продукт и отходные материалы должны быть утилизированы в соответствии с местными требованиями.

Побочные действия

Самыми частыми нежелательными лекарственными реакциями (НЛР) в клинических исследованиях препарата Ремикейд® являлись инфекции верхних дыхательных путей, о которых сообщалось у 25,3% пациентов из группы лечения препаратом Ремикейд® по сравнению с 16,5% пациентов из контрольной группы. Самыми серьезными НЛР, связанными с лечением ингибиторами ФНО- α , о которых сообщалось для препарата Ремикейд®, являются реактивация хронического вирусного гепатита В (HBV), застойная сердечная недостаточность, серьезные инфекции (включая сепсис, оппортунистические инфекции и туберкулез), сывороточная болезнь (реакции гиперчувствительности замедленного типа),

гематологические реакции, системная красная волчанка/волчаночноподобный синдром, демиелинизирующие заболевания, гепатобилиарные нарушения, лимфома, гепатолиенальная Т-клеточная лимфома (HSTCL), лейкомия, карцинома Меркеля, меланома, злокачественные опухоли у детей, саркоидоз/саркоидоподобная реакция, кишечные или перианальные свищи (связанные с болезнью Крона) и серьезные инфузионные реакции.

Нежелательные лекарственные реакции, выявленные во время клинических исследований, а также нежелательные реакции постмаркетингового периода, в том числе со смертельным исходом, внутри системно-органных классов перечислены по частоте в соответствии со следующими категориями: очень частые ($\geq 1/10$); частые (от $\geq 1/100$ до $< 1/10$); нечастые (от $\geq 1/1\ 000$ до $< 1/100$); редкие (от $\geq 1/10\ 000$ до $< 1/1\ 000$); очень редкие ($< 1/10\ 000$); неизвестной частоты (нельзя определить на основании доступных данных). В каждой из категорий частоты нежелательные эффекты перечислены в порядке уменьшения серьезности.

Очень часто ($\geq 1/10$)

- вирусные инфекции (грипп, герпесвирусные инфекции)
- головная боль
- инфекции верхних дыхательных путей, синусит
- боль в животе, тошнота
- инфузионные реакции, боль

Часто ($\geq 1/100$, $< 1/10$)

- бактериальные инфекции (сепсис, флегмона, абсцесс)
- нейтропения, лейкопения, анемия, лимфаденопатия
- аллергический респираторный синдром
- депрессия, бессонница
- вертиго, головокружение, гипестезия, парестезия
- конъюнктивит
- тахикардия, сердцебиение
- гипотензия, гипертензия, экхимозы, приливы, гиперемия
- инфекции нижних дыхательных путей (например, бронхит, пневмония), одышка, носовое кровотечение
- желудочно-кишечное кровотечение, диарея, диспепсия, гастроэзофагеальный рефлюкс, запор
- нарушение функции печени, повышение активностей трансаминаз
- впервые выявленный псориаз или ухудшение имеющегося псориаза, включая пустулезный псориаз (с преимущественным поражением ладоней и стоп), крапивница, сыпь, зуд, гипергидроз, сухость кожи, грибковый дерматит, экзема, алопеция
- артралгия, миалгия, боль в спине
- инфекции мочевых путей
- боль в груди, утомляемость, лихорадка, озноб, отек, реакции в месте инъекции

Нечасто ($\geq 1/1000$, $< 1/100$)

- туберкулез, грибковые инфекции (кандидоз)
- тромбоцитопения, лимфопения, лимфоцитоз
- анафилактические реакции, волчаночноподобный синдром, сывороточная болезнь или сывороточноподобная реакция
- амнезия, агитация, спутанность сознания, сонливость, нервозность
- эпилептиформные припадки, невропатия
- кератит, периорбитальный отек, ячмень
- сердечная недостаточность (впервые выявленная или ухудшение течения имеющейся), аритмия, обморок, брадикардия
- периферическая ишемия, тромбофлебит, гематома
- отек легких, бронхоспазм, плеврит, плевральный выпот
- перфорация кишечника, стеноз кишечника, дивертикулит, панкреатит, хейлит
- гепатит, гепатоцеллюлярное повреждение, холецистит
- буллезная сыпь, онихомикоз, себорея, розацеа, кожные папилломы, гиперкератоз, аномальная пигментация кожи
- пиелонефрит
- вагинит
- длительное заживление
- положительный тест на аутоантитела

Редко ($\geq 1/10000$, $< 1/1000$)

- менингит, оппортунистические инфекции (такие как инвазивные грибковые инфекции [пневмоцистоз, гистоплазмоз, аспергиллез, кокцидиоидоз, криптококкоз, бластомироз], бактериальные инфекции [атипичные микобактериальные инфекции, листериоз, сальмонеллез], вирусные инфекции [цитомегаловирус]), паразитарные инфекции, реактивация хронического вирусного гепатита В
- лимфома, неходжкинская лимфома, лимфома Ходжкина, лейкоз, меланома, рак шейки матки
- агранулоцитоз (в том числе у младенцев, подвергшихся инфликсимабу в утробе матери), тромботическая тромбоцитопеническая пурпура, панцитопения, гемолитическая анемия, идиопатическая тромбоцитопеническая пурпура
- анафилактический шок, васкулит, саркоидо-подобная реакция
- апатия
- поперечный миелит, демиелинизирующие заболевания центральной нервной системы (заболевания по типу рассеянного склероза и оптический неврит), демиелинизирующие заболевания периферической нервной системы (такие как синдром Гийена-Барре, хроническая воспалительная демиелинизирующая полинейропатия и мультифокальная моторная нейропатия)
- эндофтальмит
- цианоз, перикардальный выпот
- недостаточность кровообращения, петехии, вазоспазм

- интерстициальные заболевания легких (включая быстро прогрессирующую форму, фиброз легких и пневмонит)
- аутоиммунный гепатит, желтуха
- токсический эпидермальный некролиз, синдром Стивенса-Джонсона, многоформная эритема, фурункулез
- гранулематозные изменения
- нарушение уровня компонентов комплемента

Неизвестной частоты

- заражение после вакцинации (после внутриутробного воздействия инфликсимаба)*
 - гепатолиенальная Т-клеточная лимфома (преимущественно у подростков и молодых лиц с болезнью Крона и язвенным колитом), карцинома Меркеля
 - преходящая потеря зрения во время инфузии или в течение двух часов после нее
 - ишемия миокарда/инфаркт миокарда
 - печеночная недостаточность
 - ухудшение симптомов дерматомиозита
- * включая бычий туберкулез (диссеминированная БЦЖ-инфекция).

Инфузионные реакции

Инфузионная реакция определялась в клинических исследованиях как любое нежелательное событие, происходящее во время инфузии или в течение 1 часа после нее. В клинических исследованиях фазы III об инфузионных реакциях сообщалось у 18% пациентов, получавших Ремикейд[®], по сравнению с 5% пациентов, получавших плацебо. В целом, частота инфузионных реакций была выше во время монотерапии препаратом Ремикейд[®], по сравнению с комбинацией препарата Ремикейд[®] с иммуномодуляторами. Примерно 3% пациентов прекратили лечение из-за инфузионных реакций, и все пациенты возвращались к исходному состоянию, как без лекарственной помощи, так и после проведенной терапии. У 27% пациентов получавших Ремикейд[®] с инфузионными реакциями в индукционный период, который длился до 6-ой недели, они сохранялись в период поддерживающей терапии (с 7 по 54 неделю). У 9% пациентов без инфузионных реакций в индукционный период они развивались в период поддерживающей терапии.

В клиническом исследовании с участием пациентов с ревматоидным артритом (ASPIRE) первые три инфузии длились более 2 часов. Продолжительность последующих инфузий могла снижаться до 40 минут при условии отсутствия серьезных инфузионных реакций. В этом исследовании 66% пациентов (686 из 1040) получили как минимум одну инфузию продолжительностью 90 минут и меньше, а 44% пациента (454 из 1040) получили как минимум одну инфузию продолжительностью не больше 60 минут. У пациентов из группы лечения препаратом Ремикейд[®], получивших как минимум одну сокращенную инфузию, об инфузионных

реакциях сообщалось с частотой 15%, а о серьезных инфузионных реакциях – с частотой 0.4%.

В клиническом исследовании пациентов с болезнью Крона (SONIC) об инфузионных реакциях сообщалось у 16.6% (27/163) пациентов из группы монотерапии препаратом Ремикейд[®], у 5% (9/179) пациентов из группы лечения препаратом Ремикейд[®] в комбинации с азатиоприном и у 5.6% (9/161) пациентов из группы монотерапии азатиоприна. У одного пациента из группы монотерапии препаратом Ремикейд[®] была выявлена серьезная инфузионная реакция (частота < 1%).

В постмаркетинговый период сообщалось об анафилактоидных реакциях на Ремикейд[®], включая отек глотки/гортани и тяжелый бронхоспазм, а также эпилептиформные припадки. Сообщалось о случаях преходящей потери зрения в процессе инфузии или спустя 2 часа после введения препарата Ремикейд[®]. Сообщались также случаи ишемии миокарда/инфаркта миокарда и аритмии (некоторые со смертельным исходом), некоторые в тесной временной связи с инфузией инфликсимаба.

Инфузионные реакции после повторного введения препарата Ремикейд[®]

С целью оценки эффективности и безопасности долгосрочной поддерживающей терапии препаратом Ремикейд[®] в сравнении с повторным введением препарата в индукционном режиме (максимум четыре инфузии на 0, 2, 6 и 14 неделях) было проведено клиническое исследование с участием пациентов со средней и тяжелой степенью псориаза. Сопутствующее лечение иммунодепрессантами не проводилось. Частота серьезных инфузионных реакций составляла 4% (8/219) в группе повторного введения препарата, по сравнению с < 1% (1/222) в группе поддерживающей терапии. Большинство серьезных инфузионных реакций развивалось во время второй инфузии на 2-ой неделе. Продолжительность периода между последней поддерживающей и первой реиндукционной дозой варьировала от 35 до 231 дня. Симптомы включали, среди прочих, одышку, крапивницу, отек лица и гипотензию. Во всех случаях лечение препаратом Ремикейд[®] прекращалось и/или проводилось другое лечение после полного исчезновения симптоматики.

Гиперчувствительность замедленного типа

В клинических исследованиях о реакциях гиперчувствительности замедленного типа сообщалось нечасто; они наблюдались после перерыва в

лечении препаратом Ремикейд[®] менее 1 года. В исследованиях с участием пациентов с псориазом реакции гиперчувствительности замедленного типа наблюдались на ранних этапах лечения. Они проявлялись миалгией и/или артралгией с лихорадкой и/или сыпью, а у некоторых пациентов – зудом, отеком лица, кистей рук или губ, дисфагией, крапивницей, болью в горле и головной болью.

Данных по частоте развития реакций гиперчувствительности замедленного типа после перерыва в лечении препаратом Ремикейд[®] более 1 года

недостаточно, однако ограниченные данные из клинических исследований предполагают повышение соответствующего риска при увеличении перерыва в лечении.

В клиническом исследовании повторных инфузий у пациентов с болезнью Крона продолжительностью 1 год (исследование ACCENT I) о сывороточноподобных реакциях сообщалось с частотой 2.4%.

Иммуногенность

Согласно наблюдениям, пациенты с антителами к инфликсимабу более восприимчивы к развитию инфузионных реакций (примерно в 2-3 раза). Сопутствующее применение иммунодепрессантов приводило к снижению частоты инфузионных реакций.

В клинических исследованиях с применением однократных и повторных доз препарата Ремикейд® в диапазоне от 1 до 20 мг/кг антитела к инфликсимабу выявлялись у 14% пациентов, получавших лечение в комбинации с иммунодепрессантами, и у 24% пациентов, получавших только Ремикейд®. Среди пациентов с ревматоидным артритом, получавших Ремикейд® в комбинации с метотрексатом в рекомендуемом режиме повторного введения, антитела к инфликсимабу определялись у 8%. Среди пациентов с псориатическим артритом, получавших Ремикейд® в дозе 5 мг/кг в комбинации с метотрексатом или в режиме монотерапии, антитела определялись у 15% (у 4% пациентов, получавших метотрексат, и у 26% пациентов, изначально его не получавших). У пациентов с болезнью Крона, получавших препарат в режиме поддерживающей терапии, образование антител к препарату Ремикейд® наблюдалось в целом у 3.3% пациентов, одновременно получавших иммунодепрессанты, и у 13.3% пациентов, их не получавших. У пациентов, получавших препарат эпизодически, частота образования антител была в 2-3 раза выше. В связи с методологическими ограничениями, отрицательные результаты анализа не исключали образования антител к препарату Ремикейд®. У некоторых пациентов с высоким титром антител к препарату Ремикейд® наблюдалось снижение эффективности терапии. Антитела к инфликсимабу были выявлены у 28% пациентов с псориазом, получавших Ремикейд® в режиме поддерживающей терапии без иммуномодуляторов.

Инфекции

Во время лечения препаратом Ремикейд® сообщалось о случаях туберкулеза, бактериальных инфекций, включая сепсис и пневмонию, инвазивных грибковых, вирусных и других оппортунистических инфекций. Некоторые из них привели к смертельному исходу; самыми частыми оппортунистическими инфекциями, смертность от которых превышала 5%, были пневмоцистоз, кандидоз, листериоз и аспергиллез.

Во время участия в клинических исследованиях 36% пациентов, получавших Ремикейд®, и 25% пациентов, получавших плацебо, нуждались в лечении инфекций.

В клинических исследованиях с участием пациентов с ревматоидным артритом, частота развития серьезных инфекций, включая пневмонию, была выше у пациентов, получавших Ремикейд® в комбинации с метотрексатом, по сравнению с пациентами, получавшими один метотрексат, особенно в дозах от 6 мг/кг.

Согласно спонтанным сообщениям в постмаркетинговый период, среди серьезных нежелательных явлений самыми частыми были инфекции.

Некоторые из них приводили к смертельному исходу. Около 50% зарегистрированных смертельных исходов были связаны с инфекциями. Сообщалось о случаях туберкулеза, включая милиарные и внелегочные формы, некоторые из которых закончились смертельным исходом.

Злокачественные новообразования и лимфопрролиферативные нарушения

Во время лечения препаратом Ремикейд® в клинических исследованиях (всего 5 780 пациентов; 5 494 пациенто-лет) сообщалось о 5 случаях лимфом и 26 случаях других злокачественных опухолей системы крови, по сравнению с плацебо (1 600 пациентов; 941 пациенто-год), на фоне которого случаев лимфом не наблюдалось, и был зарегистрирован 1 случай нелимфомного злокачественного новообразования.

Во время долгосрочного изучения безопасности в клинических исследованиях, охватившего 5 лет лечения препаратом Ремикейд® (6 234 пациенто-лет; 3 210 пациентов), сообщалось о 5 случаях лимфом и 38 случаях нелимфомных злокачественных новообразований.

Во время постмаркетингового периода также сообщалось о случаях злокачественных новообразований, включая лимфомы.

В испытательном клиническом исследовании с участием пациентов с умеренной и тяжелой ХОБЛ (все пациенты курящие или курившие) 157 взрослых пациентов получали Ремикейд® в дозах, рекомендуемых для лечения ревматоидного артрита и болезни Крона. У девяти пациентов были выявлены злокачественные новообразования, включая 1 случай лимфомы. Медианная продолжительность наблюдения составляла 0.8 лет (частота развития 5.7% [95% ДИ 2.65% - 10.6%]). Среди 77 пациентов из контрольной группы сообщалось об одном случае злокачественного новообразования (медианная продолжительность наблюдения 0.8 лет; частота развития 1.3% [95% ДИ 0.03% - 7.0%]). В основном это были злокачественные опухоли легких, головы и шеи.

В популяционном ретроспективном когортном исследовании выявлено увеличение случаев рака шейки матки у женщин с ревматоидным артритом, получавших инфликсимаб, по сравнению с пациентами, не получавшими ранее биологические препараты, или в общей популяции, включая тех, кто старше 60 лет.

Кроме того, у пациентов с болезнью Крона и язвенным колитом, получавших Ремикейд® в постмаркетинговый период, сообщалось о редких случаях гепатолиенальной Т-клеточной лимфомы, подавляющее большинство которых наблюдалось у подростков и молодых мужчин.

Сердечная недостаточность

В исследовании фазы II, направленном на оценку препарата Ремикейд® при застойной сердечной недостаточности (ЗСН), у пациентов, получавших Ремикейд®, особенно в более высокой дозе 10 мг/кг (в два раза выше максимальной утвержденной дозы) наблюдалась более высокая смертность в связи с ухудшением сердечной недостаточности. В этом исследовании 150 пациентов с ЗСН III-IV класса по NYHA (фракция выброса левого желудочка $\leq 35\%$) получали 3 инфузии препарата Ремикейд® в дозах 5 мг/кг, 10 мг/кг или плацебо в течение 6 недель. Спустя 38 недель умерли 9 из 101 пациента, получавших лечение препаратом Ремикейд® (2 в дозе 5 мг/кг и 7 в дозе 10 мг/кг), по сравнению с 1 умершим из 49 пациентов из группы плацебо.

В постмаркетинговом периоде поступали сообщения об усугублении сердечной недостаточности на фоне лечения препаратом Ремикейд®, как с идентифицированными провоцирующими факторами, так и без них. Редко в постмаркетинговом периоде так же сообщалось о случаях впервые выявленной сердечной недостаточности, в том числе о впервые выявленной сердечной недостаточности у пациентов, исходно не страдающих сердечно-сосудистыми заболеваниями. Несколько таких пациентов были из возрастной категории младше 50 лет.

Гепатобилиарные нарушения

Во время лечения препаратом Ремикейд® в клинических исследованиях наблюдалось слабое или умеренное повышение уровня АЛТ и АСТ без прогрессирования до тяжелого поражения печени. Наблюдались случаи повышения уровня АЛТ до ≥ 5 раз от верхней границы нормы (ВГН) (смотрите Таблицу 1). Повышение уровня аминотрансфераз (чаще АЛТ, чем АСТ) у пациентов, получавших Ремикейд®, определялось более часто по сравнению с пациентами из контрольной группы, независимо от режима назначения (монотерапия или комбинация с другими иммунодепрессантами). В большинстве случаев отклонения уровня аминотрансфераз были временными; однако у небольшого числа пациентов они были более продолжительными. В целом, отклонения уровня АЛТ и АСТ были бессимптомными, уменьшались или возвращались к исходному уровню при продолжении или прекращении лечения препаратом Ремикейд® либо при модификации сопутствующей терапии. В период постмаркетингового наблюдения сообщалось (очень редко) о случаях желтухи и гепатита у пациентов, получающих Ремикейд®; некоторые из них были аутоиммунного характера.

Таблица 1. Соотношение пациентов с повышением активности АЛТ в клинических исследованиях

Количество пациентов ³	Медиана последующего наблюдения (недели) ⁴	≥ 3 ВГН	≥ 5 ВГН
-----------------------------------	---	--------------	--------------

плацебо	Инфлик-симаб	плацебо	Инфлик-симаб	плацебо	Инфлик-симаб	плацебо	Инфлик-симаб
Ревматоидный артрит¹							
375	1087	58.1	58.3	3.2%	3.9%	0.8%	0.9%
Болезнь Крона²							
324	1034	53.7	54.0	2.2 %	4.9%	0.0%	1.5%
Болезнь Крона у детей							
-	139	-	53.0	-	4.4%	-	1.5%
Язвенный колит							
242	482	30.1	30.8	1.2%	2.5%	0.4%	0.6%
Язвенный колит у детей							
-	60	-	49.4	-	6.7%	-	1.7%
Анкилозирующий спондилит							
76	275	24.1	101.9	0.0%	9.5%	0.0%	3.6%
Псориатический артрит							
98	191	18.1	39.1	0.0%	6.8%	0.0%	2.1%
Псориаз (бляшечный)							
281	1175	16.1	50.1	0.4%	7.7%	0.0%	3.4%

¹ Пациенты группы плацебо получали метотрексат, пациенты группы инфликсимаба получали инфликсимаб и метотрексат.

² Пациенты группы плацебо двух клинических исследований III фазы болезни Крона (ACCENT I и ACCENT II) получали инфликсимаб в дозе 5 мг/кг в начале исследования и получали плацебо в поддерживающую стадию. Данные пациентов, которых рандомизировали в группу плацебо на поддерживающей стадии и в дальнейшем перевели в группу инфликсимаба, при анализе активности АЛТ учитывали, как группу инфликсимаба. В клиническом исследовании фазы IIIb SONIC пациенты группы плацебо в дополнение к инфузиям плацебо получали азатиоприн 2.5 мг/кг/сут в качестве активного контроля.

³ Количество пациентов, у которых оценивали активность АЛТ.

⁴ Медиана последующего наблюдения основана на количестве пациентов, получавших терапию.

Антинуклеарный фактор (АНФ)/антитела к двуспиральной ДНК (dsДНК)

Примерно половина пациентов из групп лечения препаратом Ремикейд® в клинических исследованиях с отрицательным АНФ на момент исходной оценки во время исследования приобретала положительный статус, по сравнению с одной пятой пациентов, получавших плацебо. Антитела к dsДНК впервые регистрировались у 17% пациентов, получавших Ремикейд®, тогда как в группах плацебо они не определялись. На момент последней оценки антитела к dsДНК сохранялись у 57% получавших Ремикейд® пациентов. Однако частота случаев системной красной волчанки и волчаночноподобного синдрома оставалась невысокой.

Пациенты детского возраста

Пациенты с ювенильным ревматоидным артритом (ЮРА)

Было проведено клиническое исследование с участием 120 пациентов (в возрасте от 4 до 17 лет) с активным ювенильным ревматоидным артритом, дополнительно получающих метотрексат. Ремикейд® назначался в дозах 3 или 6 мг/кг в 3-дозовом индукционном режиме (инфузии на 0, 2, 6 или 14, 16, 20 неделях, соответственно), затем в комбинации с метотрексатом в режиме поддерживающей терапии (инфузии с частотой каждые 8 недель).

Инфузионные реакции

Об инфузионных реакциях сообщалось у 35% пациентов с ювенильным ревматоидным артритом из дозовой группы 3 мг/кг, по сравнению с 17.5% пациентов из дозовой группы 6 мг/кг. В группе лечения препаратом Ремикейд® в дозе 3 мг/кг у 4 из 60 пациентов сообщалось о серьезных инфузионных реакциях, а у 3 пациентов – о возможных анафилактических реакциях (две из которых были отнесены к серьезным инфузионным реакциям). В дозовой группе 6 мг/кг серьезные инфузионные реакции отмечались у 2 из 57 пациентов, включая одного пациента с предполагаемой анафилактической реакцией.

Иммунногенность

Образование антител к препарату Ремикейд® было выявлено у 38% пациентов с ЮРА из дозовой группы 3 мг/кг, по сравнению с 12% пациентов из дозовой группы 6 мг/кг. Титры антител были заметно выше в группе с дозировкой 3 мг/кг, по сравнению с группой с дозировкой 6 мг/кг.

Инфекции

Об инфекциях сообщалось у 68% (41/60) детей, получавших дозу 3 мг/кг в течение 52 недель, у 65% (37/57) детей, получавших дозу 6 мг/кг в течение 38 недель, и у 47% (28/60) детей, получавших плацебо в течение 14 недель.

Болезнь Крона у детей

О следующих нежелательных явлениях у детей с болезнью Крона сообщалось чаще, по сравнению со взрослыми с болезнью Крона: анемия (10.7%), кровь в кале (9.7%), лейкопения (8.7%), гиперемия (8.7%), вирусные инфекции (7.8%), нейтропения (6.8%), переломы костей (6.8%), бактериальные инфекции (5.8%) и аллергические респираторные симптомы (5,8%). Другие группы нежелательных явлений обсуждаются далее.

Инфузионные реакции

По данным исследования REACH, у 17.5% рандомизированных пациентов наблюдалась одна или более инфузионная реакция. Серьезные инфузионные реакции отсутствовали, у 2 пациентов в исследовании были отмечены несерьезные анафилактические реакции.

Иммунногенность

Антитела к инфликсимабу были обнаружены у 3 пациентов детского возраста (2.9%).

Инфекции

В исследовании REACH об инфекциях сообщалось у 56.3% пациентов, получавших лечение препаратом Ремикейд®. Инфекции чаще встречались у детей, получавших инфузии с частотой каждые 8 недель, по сравнению с частотой каждые 12 недель (73.6% и 38.0%, соответственно), тогда как серьезные инфекции отмечались у 3 пациентов с инфузиями с частотой каждые 8 недель и у 4 пациентов с инфузиями с частотой каждые 12 недель в режиме поддерживающей терапии. Чаще всего сообщалось об инфекциях верхних дыхательных путей и фарингите, а из серьезных инфекций – об абсцессе. Было выявлено три случая пневмонии (1 серьезный) и 2 случая опоясывающего лишая (оба несерьезные).

Язвенный колит у детей

В целом, нежелательные реакции, отмеченные в исследовании с участием детей с язвенным колитом (C0168T72) и в исследованиях с участием взрослых пациентов с язвенным колитом (АСТ 1 и АСТ 2) были сопоставимы. В исследовании C0168T72 наиболее частыми нежелательными реакциями были инфекция верхних дыхательных путей, фарингит, боль в животе, лихорадка и головная боль. Наиболее часто возникавшим нежелательным явлением было ухудшение течения язвенного колита, частота которого была выше у пациентов, получавших препарат по схеме каждые 12 недель, чем у пациентов, получавших препарат по схеме каждые 8 недель.

Реакции, связанные с инфузией

В целом, у 8 (13.3%) из 60 прошедших терапию пациентов были отмечены одна или более реакций на инфузию препарата: у 4 из 22 (18.2%) пациентов в группе применения препарата по схеме каждые 8 недель и у 3 из 23 (13.0%) пациентов в группе терапии по схеме каждые 12 недель. Серьезных реакций на инфузию препарата зафиксировано не было. Все реакции на инфузию препарата были легкой или умеренной интенсивности.

Иммуногенность

Антитела к инфликсимабу были выявлены у 4 (7.7%) пациентов на 54 неделе.

Инфекции

Инфекции были диагностированы у 31 (51.7%) из 60 пациентов, проходивших терапию в исследовании C0168T72, и 22 (36.7%) из них потребовалась пероральная или парентеральная противомикробная терапия. Доля пациентов с инфекциями, отмеченными в ходе исследования C0168T72, была сопоставима с долей таких пациентов в исследовании с участием детей с болезнью Крона (REACH), но выше, чем доля пациентов в исследованиях с участием взрослых с язвенным колитом (АСТ 1 и АСТ 2). Общая частота возникновения инфекций в исследовании C0168T72 составила 13/22 (59%) в группе поддерживающей терапии по схеме каждые 8 недель и 14/23 (60,9%) в группе поддерживающей терапии по схеме каждые 12 недель. Инфекция верхних дыхательных путей (7/60 [12%]) и фарингит (5/60 [8%]) являлись наиболее часто отмечавшимися

инфекциями респираторного тракта. Серьезные инфекции были диагностированы у 12% (7/60) из всех пациентов, прошедших терапию. В настоящем исследовании больше пациентов вошли в возрастную группу от 12 до 17 лет, чем в группу от 6 до 11 лет (45/60 [75.0%] по сравнению с 15/60 [25.0%]). Количество пациентов в каждой подгруппе было малочисленным, для того чтобы можно было сделать какие-либо определенные выводы о влиянии возраста на возникновения нежелательных явлений в рамках оценки безопасности. В группе пациентов младшего возраста серьезные нежелательные явления и случаи прекращения терапии ввиду развития нежелательных явлений были зафиксированы больше чем в группе пациентов старшего возраста. Доля пациентов с инфекциями также была выше в группе участников исследования младшего возраста, но при этом доли пациентов с серьезными инфекциями были сопоставимы в двух возрастных группах. В целом, процентные значения количества нежелательных явлений и реакций на инфузию препарата были сопоставимы в возрастных группах от 6 до 11 и от 12 до 17 лет.

Опыт пострегистрационного применения

В рамках пострегистрационного применения спонтанные сообщения о серьезных неблагоприятных явлениях при применении инфликсимаба в популяции детского возраста включали злокачественные новообразования, в том числе Т-клеточные лимфомы печени и селезенки, транзиторные отклонения в уровнях ферментов печени, волчаночноподобные синдромы и положительные аутоантитела.

Пожилые пациенты (≥ 65 лет)

В клинических исследованиях с участием пациентов с ревматоидным артритом частота серьезных инфекций во время лечения препаратом Ремикейд® в комбинации с метотрексатом была выше у пациентов старше 65 лет (11.3%), по сравнению с более молодыми пациентами (4.6%). При лечении одним метотрексатом частота серьезных инфекций у пациентов старше 65 лет составляла 5.2%, а у пациентов младше 65 лет – 2.7%.

Противопоказания

- гиперчувствительность к инфликсимабу, другим мышинным белкам или к любому из вспомогательных веществ в анамнезе
- туберкулез или другие тяжелые инфекции, такие как сепсис, абсцессы и оппортунистические инфекции
- сердечная недостаточность средней или тяжелой степени (III/IV класса по NYHA)

Лекарственные взаимодействия

При проведении инфузий смешивать раствор препарата Ремикейд® с другими препаратами не разрешается. Исследование взаимодействий не проводилось.

Согласно доступным данным, одновременное назначение метотрексата и других иммуномодуляторов пациентам с ревматоидным артритом, псориатическим артритом и болезнью Крона приводит к снижению образования антител к инфликсимабу и повышает концентрацию инфликсимаба в плазме. Однако эти результаты нельзя считать точными в связи с ограничениями методов определения инфликсимаба и антител к инфликсимабу в сыворотке крови.

Кортикостероиды, видимо, не оказывают клинически значимого влияния на фармакокинетику инфликсимаба.

Не рекомендуется одновременное применение препарата Ремикейд® с другими биологическими препаратами, применяемыми по тем же показаниям, в т.ч. с анакинрой и абатацептом.

Не рекомендуется одновременное применение живых вакцин и препарата Ремикейд®. Также не рекомендуется, чтобы живые вакцины применяли у младенцев, подвергшихся внутриутробному воздействию инфликсимаба, раньше чем через 6 месяцев после рождения ребенка.

Не рекомендуется одновременное применение препарата Ремикейд® и терапевтических инфекционных агентов.

Особые указания

Для улучшения отслеживаемости биологических лекарственных препаратов, в документации пациента должны быть четко указаны торговая марка и номер партии применяемого препарата.

Инфузионные реакции и реакции гиперчувствительности

Введение препарата Ремикейд® может привести к острым инфузионным реакциям, включая анафилактический шок, а также к реакциям гиперчувствительности замедленного типа.

Острые инфузионные реакции, включая анафилактические, могут развиваться во время инфузии (в течение нескольких секунд), а также в течение нескольких часов после нее. Острые инфузионные реакции требуют немедленного прекращения инфузии. Рядом должны находиться средства для их устранения, включая адреналин, антигистаминные препараты, кортикостероиды и воздуховод. Для профилактики легких и преходящих эффектов может проводиться премедикация, например, антигистаминными препаратами, гидрокортизоном и/или парацетамолом.

Во время лечения препаратом Ремикейд® сообщалось о случаях образования антител, сопряженных с повышением частоты инфузионных реакций. Серьезные аллергические реакции составляли небольшую долю инфузионных реакций. Также наблюдалась взаимосвязь между образованием антител к препарату Ремикейд® и снижением продолжительности ответа. Сопутствующее назначение иммуномодуляторов было связано с более низкой частотой образования антител к препарату Ремикейд® и снижением частоты инфузионных реакций. Выраженность такого эффекта сопутствующей

иммуномодуляторной терапии была выше при эпизодическом лечении, по сравнению с поддерживающей терапией. Риск образования антител выше у пациентов, прекращающих лечение иммунодепрессантами до или во время лечения препаратом Ремикейд®. Антитела к инфликсимабу в образцах сыворотки удается обнаружить не всегда. Серьезные реакции требуют симптоматического лечения и прекращения лечения препаратом Ремикейд®.

В клинических исследованиях сообщалось о реакциях гиперчувствительности замедленного типа. Доступные данные предполагают повышение риска их развития при увеличении междозового интервала. Пациенты должны быть информированы, что в случае развития каких-либо нежелательных явлений замедленного типа необходимо немедленно обратиться за медицинской помощью. Возобновление лечения после продолжительного перерыва требует тщательного наблюдения, в связи с возможным появлением признаков и симптомов реакции гиперчувствительности замедленного типа.

Инфекции

До, во время и после лечения препаратом Ремикейд® должен проводиться всесторонний контроль на инфекционные заболевания, в том числе туберкулез. Так как препарат выводится из организма до шести месяцев, весь этот период следует продолжать тщательное наблюдение за пациентом. Серьезные инфекции или сепсис являются показаниями к прекращению лечения препаратом Ремикейд®.

С особой осторожностью следует подходить к лечению пациентов с хроническими инфекциями или рецидивирующими инфекциями в анамнезе, в том числе пациентов с сопутствующей терапией иммунодепрессантами. Пациенты должны знать о потенциальных факторах риска развития инфекций и методах их профилактики.

Фактор некроза опухоли-альфа (ФНО-α) опосредует воспаление и модулирует клеточный иммунный ответ. В экспериментах было показано, что ФНО-α является неотъемлемым компонентом борьбы с внутриклеточными инфекциями. Клинический опыт показывает, что в некоторых случаях во время лечения препаратом Ремикейд® происходит ослабление системы противoinфекционной защиты организма хозяина.

Следует отметить, что супрессия ФНО-α может маскировать симптомы инфекций, такие как лихорадка. Раннее распознавание атипичной клинической картины серьезных инфекций и типичной клинической картины редких и необычных инфекций чрезвычайно важны для своевременной постановки диагноза и назначения лечения.

Пациенты, получающие лечение ингибиторами ФНО-α, более восприимчивы к серьезным инфекциям. Во время лечения препаратом Ремикейд® сообщалось о случаях заболевания туберкулезом, бактериальными инфекциями, включая сепсис и пневмонию, инвазивными грибковыми, вирусными и другими оппортунистическими инфекциями.

Некоторые из них приводили к летальному исходу; самые частые оппортунистические инфекции со смертностью > 5% включают пневмоцистоз, кандидоз, листериоз и аспергиллез.

Случаи развития инфекций во время лечения препаратом Ремикейд® требуют особого контроля и всесторонней диагностической оценки. При выявлении серьезной инфекции или сепсиса необходимо прекратить лечение препаратом Ремикейд® и начать подходящую противомикробную или противогрибковую терапию до их регрессии.

Туберкулез

Во время лечения препаратом Ремикейд® сообщалось о случаях активного туберкулеза. Это были в основном внелегочные формы туберкулеза, локальные или диссеминированные. До начала лечения препаратом Ремикейд® всех пациентов необходимо обследовать на активные и неактивные («латентные») формы туберкулеза. С этой целью следует собрать подробный медицинский анамнез, включая анамнез заболевания или контакт с больными туберкулезом, а также выяснить, не проводилось ли лечение иммунодепрессантами. Все пациенты должны пройти соответствующие скрининговые тесты, например, кожный тест с туберкулином и рентгенографию грудной клетки (в соответствии с местными рекомендациями). Результаты такого обследования должны быть внесены в идентификационную карточку пациента. Лица, проводящие обследование, должны помнить о риске ложноотрицательных результатов кожной пробы с туберкулином, особенно у пациентов с тяжелыми заболеваниями или иммунодефицитом.

Активная форма туберкулеза является противопоказанием к лечению препаратом Ремикейд®.

При подозрении на латентную форму туберкулеза пациента необходимо направить на консультацию к врачу с опытом лечения туберкулеза. Во всех нижеперечисленных случаях необходимо тщательно оценивать соотношение польза/риск лечения препаратом Ремикейд®. Если диагностирована неактивная («латентная») форма туберкулеза, ее лечение должно быть начато до начала лечения препаратом Ремикейд®, в соответствии с местными рекомендациями. Пациентам с несколькими или существенными факторами риска туберкулеза и отрицательным тестом на латентный туберкулез следует провести противотуберкулезную терапию до начала лечения препаратом Ремикейд®. Противотуберкулезная терапия до начала лечения препаратом Ремикейд® также показана пациентам с латентной или активной формами

туберкулеза в анамнезе, не имеющим документального подтверждения проведения полноценного курса лечения. Сообщались случаи развития активного туберкулеза у пациентов, получавших терапию препаратом Ремикейд® во время и после лечения латентного туберкулеза.

Все пациенты должны знать, что если во время или после лечения препаратом Ремикейд® появится симптоматика, предполагающая туберкулез (например, постоянный кашель, кахексия/снижение веса, субфебрилитет), им необходимо обратиться за медицинской помощью.

Инвазивные грибковые инфекции

В случае развития серьезного системного заболевания на фоне лечения препаратом Ремикейд® следует заподозрить инвазивные грибковые инфекции, такие как аспергиллез, кандидоз, пневмоцистоз, гистоплазмоз, кокцидиоидомикоз или бластомикоз. На ранних стадиях обследования таких пациентов следует проконсультироваться с врачом, имеющим опыт диагностики и лечения инвазивных грибковых инфекций. Чаще наблюдается картина диссеминированного заболевания. В некоторых случаях активных инфекций тесты на антигены и антитела могут быть отрицательными. Во время диагностического обследования необходимо продумать эмпирическую противогрибковую терапию с учетом риска тяжелых грибковых инфекций и самой противогрибковой терапии. Для пациентов, которые проживали или ездили в регионы, эндемичные по инвазивным грибковым инфекциям, таким как гистоплазмоз, кокцидиоидомикоз или бластомикоз, до начала лечения препаратом Ремикейд® необходимо тщательно оценить его пользу и риск.

Фистульная форма болезни Крона

У пациентов с болезнью Крона, осложненной образованием гнойных свищей, терапия препаратом Ремикейд® может быть начата только после элиминации источника возможных инфекций, в частности, абсцесса.

Реактивация хронического вирусного гепатита В (HBV)

Во время лечения ингибиторами ФНО-α, в том числе препаратом Ремикейд®, сообщалось о случаях реактивации хронического вирусного гепатита В у пациентов, являющихся хроническими носителями. В некоторых случаях они приводили к смертельному исходу. До начала лечения препаратом Ремикейд® обязательно следует проводить тест на HBV-инфекцию. Пациенты с положительным результатом теста направляются на консультацию к врачу, имеющему опыт лечения хронического вирусного гепатита В. Носителей HBV, нуждающихся в лечении препаратом Ремикейд®, во время лечения и в течение нескольких месяцев после него необходимо контролировать на симптоматику острой HBV-инфекции. Данных по лечению носителей HBV противовирусными средствами в комбинации с ингибиторами ФНО-α, которое проводится в качестве профилактики реактивации хронического вирусного гепатита В (HBV), недостаточно. Реактивация HBV является показанием к прекращению лечения препаратом Ремикейд® и начала эффективной противовирусной терапии, дополняемой необходимыми вспомогательными лечебными мероприятиями.

Гепатобилиарные нарушения

В рамках постмаркетингового применения препарата Ремикейд® сообщалось о случаях желтухи и неинфекционного гепатита, в том числе с признаками аутоиммунного гепатита. Были выявлены единичные случаи печеночной недостаточности, которая прогрессировала до необходимости трансплантации печени или смертельного исхода. У пациентов с симптоматикой дисфункции печени необходимо оценивать степень ее поражения. При выявлении желтухи и/или повышения уровня АЛТ в ≥ 5 раз от верхней границы нормы следует прекратить лечение препаратом Ремикейд® и провести тщательную оценку лабораторного отклонения.

Одновременное назначение ингибиторов ФНО- α и анакинры

В клинических исследованиях одновременного назначения анакинры с другим ингибитором ФНО- α , этанерцептом, сообщалось о случаях серьезных инфекций и нейтропении; при этом клинический эффект данной комбинации был не лучше, чем при монотерапии этанерцептом. Характер нежелательных явлений для комбинации этанерцепта с анакинрой позволяет предположить аналогичную токсичность комбинаций анакинры с другими ингибиторами ФНО- α . **В этой связи применение препарата Ремикейд® в комбинации с анакинрой не рекомендовано.**

Одновременное назначение ингибитора ФНО- α и абатацепта

При изучении комбинаций ингибиторов ФНО- α с абатацептом в клинических исследованиях был выявлен более высокий риск инфекций, в том числе серьезных, по сравнению с ингибиторами ФНО- α в режиме монотерапии; при этом клиническая эффективность не возросла. **Применение препарата Ремикейд® в комбинации с абатацептом не рекомендовано.**

Совместное применение с другими биологическими препаратами

Недостаточно данных относительно совместного применения препарата Ремикейд® и других биологических препаратов, предназначенных для применения по тем же показаниям. Совместное применение препарата Ремикейд® с данными препаратами не рекомендуется в виду возможного увеличения риска развития инфекций, а также других фармакологических взаимодействий.

Смена терапии различными биологическими БМАРП

Следует соблюдать осторожность при переводе с одного биологического препарата на другой, так как перекрестная биологическая активность может увеличить риск развития побочных действий, в том числе и инфекций.

Живые вакцины/терапевтические инфекционные агенты

У пациентов, получающих лечение ингибиторами ФНО- α , данные об ответе на вакцинацию живыми вакцинами и вторичной трансмиссии инфекций с живыми вакцинами ограничены. Использование живых вакцин может стать причиной развития клинических инфекций, в том числе генерализованных.

Одновременная вакцинация живыми вакцинами не рекомендована.

Сообщались случаи со смертельным исходом у младенцев подвергшихся внутриутробному воздействию инфликсимаба, после введения вакцины БЦЖ после рождения вследствие распространения бациллы Кальметта-Герена.

Не рекомендуется, чтобы живые вакцины применяли у младенцев, подвергшихся внутриутробному воздействию инфликсимаба, раньше чем через 6 месяцев после рождения ребенка.

Также к развитию клинических инфекций, в том числе генерализованных, могут привести другие виды терапевтических инфекционных агентов, такие, как живые ослабленные бактерии (например, при инстилляции мочевого пузыря бациллами Кальметта-Герена для лечения рака). Не рекомендуется применять терапевтические инфекционные агенты в комбинации с препаратом Ремикейд®.

Аутоиммунные процессы

Относительный дефицит ФНО- α , развивающийся при лечении ингибиторами ФНО- α , может сыграть роль индуктора для иммунных процессов. Если после лечения препаратом Ремикейд® у пациента появятся симптомы, напоминающие волчаночноподобный синдром, или будет определен положительный тест на антитела к двуспиральной (нативной) ДНК, лечение препаратом Ремикейд® должно быть прекращено.

Неврологические явления

Во время лечения ингибиторами ФНО- α , включая Ремикейд®, сообщалось о случаях впервые выявленных демиелинизирующих заболеваний ЦНС (рассеянный склероз, демиелинизирующих заболеваний периферической нервной системы, синдром Гийена-Барре), а также ухудшения симптомов и/или рентгенографической картины соответствующих заболеваний. Для пациентов с давно или недавно развившимися демиелинизирующими заболеваниями до начала лечения препаратом Ремикейд® необходимо провести тщательную оценку пользы и риска лечения ингибиторами ФНО- α . Если заболевание развивается во время лечения препаратом Ремикейд®, терапию следует прекратить.

Злокачественные новообразования и лимфопролиферативные расстройства

В контролируемой части клинических исследований ингибиторов ФНО- α частота развития злокачественных новообразований, включая лимфомы, была выше во время лечения ингибиторами ФНО- α , по сравнению с контрольной группой. В клинических исследованиях препарата Ремикейд® по различным утвержденным показаниям частота лимфомы была выше во время лечения препаратом Ремикейд®, по сравнению с предполагаемой частотой в общей популяции, однако в целом эта частота была невысокой. В рамках постмаркетингового применения ингибиторов ФНО- α также сообщалось о случаях развития лейкозов. У пациентов с длительно протекающим высокоактивным ревматоидным артритом фоновый риск развития лимфом и лейкозов повышен, что осложняет оценку риска.

В клиническом исследовании препарата Ремикейд® с участием пациентов со средней и тяжелой степенью хронической обструктивной болезни легких (ХОБЛ) частота злокачественных новообразований была выше во время лечения препаратом Ремикейд®, по сравнению с контрольной группой. Все пациенты были активными курильщиками, что возможно могло быть причиной ХОБЛ. Необходимо с осторожностью подходить к назначению лечения пациентам с повышенным риском злокачественных новообразований в связи с курением. Согласно имеющимся данным, во время лечения ингибиторами ФНО-α нельзя исключить риск развития лимфом или других злокачественных новообразований. Необходимо с осторожностью подходить к назначению лечения ингибиторами ФНО-α пациентам со злокачественными новообразованиями в анамнезе и к продолжению лечения пациентов с впервые выявленным злокачественным новообразованием. Также следует проявлять осторожность при назначении препарата пациентам с псориазом, перенесшим интенсивную терапию иммунодепрессантами или продолжительную ПУВА-терапию. В течение постмаркетингового применения ингибиторов ФНО-α, в том числе препарата Ремикейд®, у детей, подростков и молодых лиц (в возрасте до 22 лет), начавших получать лечение в возрасте до 18 лет, сообщалось о случаях развития злокачественных новообразований, некоторые из которых привели к смертельному исходу. Около половины всех случаев составляли лимфомы. Также были диагностированы различные типы злокачественных опухолей, включая редкие, обычно развивающиеся при иммунодефицитах. У пациентов, получающих лечение ингибиторами ФНО-α, нельзя исключить риск развития злокачественных новообразований. Во время постмаркетингового применения ингибиторов ФНО-α, включая Ремикейд®, сообщалось о случаях гепатолиенальной Т-клеточной лимфомы (HSTCL). Этот редкий тип Т-клеточной лимфомы протекает очень бурно и, как правило, приводит к смертельному исходу. Это были пациенты с болезнью Крона или язвенным колитом, в большинстве случаев подростки и молодые мужчины. Все пациенты одновременно с инфузией препарата Ремикейд® или непосредственно до нее получали азатиоприн или 6-меркаптопурин. Необходимо учитывать потенциальный риск использования комбинации азатиоприна или 6-меркаптопурина с препаратом Ремикейд®. Поэтому, во время лечения препаратом Ремикейд® нельзя исключить риск развития гепатолиенальной Т-клеточной лимфомы. Меланома и карцинома Меркеля были зарегистрированы у пациентов, проходивших лечение ФНО-блокаторами, в том числе препаратом Ремикейд®. Периодическое обследование кожи рекомендуется для всех пациентов, в особенности при наличии факторов риска развития рака кожи.

В популяционном ретроспективном когортном исследовании выявили увеличение случаев рака шейки матки у женщин с ревматоидным артритом, получавших инфликсимаб, по сравнению с пациентами, не

получавшими биологические препараты, или в общей популяции, включая тех, кто старше 60 лет. Необходимо периодически обследовать в последующем женщин, получавших препарат Ремикейд[®], включая тех, кто старше 60 лет.

Все пациенты с язвенным колитом, имеющие повышенный риск дисплазии или карциномы толстой кишки (например, пациенты с длительно протекающим язвенным колитом или первичным склерозирующим холангитом), либо дисплазию или карциномы толстой кишки в анамнезе должны регулярно обследоваться на дисплазию как до начала терапии, так и во время лечения. Обследование должно включать колоноскопию и биопсию, в соответствии с местными рекомендациями. Для оценки влияния лечения препаратом Ремикейд[®] на риск развития дисплазии или рака ободочной кишки доступных данных недостаточно.

Так как вероятность повышения риска онкологии у пациентов с впервые выявленной дисплазией во время лечения препаратом Ремикейд[®] не установлена, необходимо в каждом случае тщательно оценивать соотношение риска и пользы и рассмотреть вопрос о прекращении лечения препаратом Ремикейд[®].

Сердечная недостаточность

Лечение пациентов с легкой сердечной недостаточностью (I/II класса по NYHA) должно проводиться с осторожностью. Пациенты должны находиться под тщательным наблюдением, а при появлении новых симптомов сердечной недостаточности или ухудшении уже имеющихся лечение препаратом Ремикейд[®] должно быть прекращено.

Гематологические реакции

Во время лечения ингибиторами ФНО- α , в том числе препаратом Ремикейд[®], сообщалось о случаях панцитопении, лейкопении, нейтропении и тромбоцитопении. В случае развития симптоматики дискразии крови (патологическое изменение клеток крови или факторов свертываемости крови) (например, стойкой лихорадки, кровоподтеков, кровотечений, бледности) пациенты должны немедленно обращаться за медицинской помощью.

У пациентов с подтвержденными значительными гематологическими отклонениями лечение препаратом Ремикейд[®] должно быть прекращено.

Другое

Данные по безопасности препарата Ремикейд[®] для пациентов, перенесших хирургические вмешательства, в том числе артропластику, ограничены. При подготовке к операции следует принять во внимание длительный период полувыведения препарата Ремикейд[®]. Если необходимо провести операцию

во время лечения препаратом Ремикейд[®], следует провести обследование на наличие инфекции и принять надлежащие меры.

Отсутствие ответа на лечение у пациентов с болезнью Крона может свидетельствовать о наличии фиксированных фиброзных стриктур,

которые требуют хирургического вмешательства. Нет никаких данных того, что Ремикейд® способствует ухудшению или образованию фиброзной стриктуры.

Особые группы пациентов

Пожилые пациенты (≥ 65 лет)

Согласно наблюдениям, частота развития серьезных инфекций во время лечения препаратом Ремикейд® выше у пациентов старше 65 лет, по сравнению с пациентами младше 65 лет. В нескольких случаях такие инфекции привели к смертельному исходу. При лечении пожилых пациентов следует помнить об особом риске развития инфекций.

Пациенты детского возраста

Препарат не рекомендуется использовать для лечения детей до 6 лет, поскольку для данной группы пациентов безопасность и эффективность препарата не была установлена.

Инфекции

В клинических исследованиях частота развития инфекций была выше у детей, чем у взрослых.

Вакцинации

Пациентам рекомендуется по возможности пройти полную вакцинацию в соответствии с текущим календарем профилактических прививок до начала терапии препаратом Ремикейд®.

Злокачественные новообразования и лимфопролиферативные нарушения

В течение постмаркетингового применения ингибиторов ФНО- α , в том числе препарата Ремикейд®, у детей, подростков и молодых лиц (в возрасте до 22 лет), начавших получать лечение в возрасте до 18 лет, сообщалось о случаях развития злокачественных новообразований, некоторые из которых привели к смертельному исходу. Около половины всех случаев составляли лимфомы. Также были диагностированы различные типы злокачественных опухолей, включая редкие, обычно развивающиеся при иммунодефицитах. Поэтому, нельзя исключить риск развития злокачественных новообразований у детей и подростков, получающих лечение ингибиторами ФНО- α .

Во время постмаркетингового применения ингибиторов ФНО- α , включая Ремикейд®, сообщалось о случаях гепатолиенальной Т-клеточной лимфомы (HSTCL). Этот редкий тип Т-клеточной лимфомы протекает очень бурно и, как правило, приводит к смертельному исходу. Почти все пациенты во время инфузии препарата Ремикейд® или непосредственно до нее получали азатиоприн или 6- меркаптопурин. Это были пациенты с болезнью Крона или язвенным колитом, в большинстве случаев подростки и молодые мужчины. Нельзя забывать о потенциальном риске комбинаций азатиоприна или 6-меркаптопурина с препаратом Ремикейд®. Поэтому, во время лечения препаратом Ремикейд® не исключается риск развития гепатолиенальной Т-клеточной лимфомы.

Беременность и период лактации

Женщины репродуктивного возраста

Женщины репродуктивного возраста должны соблюдать адекватные меры по контрацепции для предотвращения развития беременности, а также продолжать их соблюдение в течение не менее 6 месяцев после последнего введения инфликсимаба.

Беременность

По результатам проспективного сбора данных умеренное число беременностей, в период которых принимался инфликсимаб, закончились рождением живых детей с известными исходами, включая 1100 женщин, принимавших препарат в течение первого триместра, что не говорит об увеличении частоты пороков развития новорожденных.

Исходя из наблюдательного исследования в северной Европе, повышенный риск (OR, 95% CI; p-значение) для C-раздела (1.50, 1.14-1.96; p=0.0032), преждевременные роды (1.48, 1.05-2.09, p = 0.024), низкая масса для данного гестационного возраста (2.79, 1.54-5.04, p = 0.0007), и низкий вес ребенка при рождении (2.03, 1.41-2.94, p = 0.0002) наблюдался у женщин, принимавших инфликсимаб во время беременности (с или без иммуномодуляторов/ кортикостероидов, 270 случаев беременности) по сравнению с женщинами, подвергшимися воздействию иммуномодуляторов и/или кортикостероидов (6 460 случаев беременности). Потенциальный результат воздействия инфликсимаба и/или тяжести основного заболевания на эти исходы остается неясным.

В результате ингибирования ФНО α прием инфликсимаба во время беременности может повлиять на нормальный иммунный ответ новорожденного. В ходе исследования эмбриотоксичности, проводившегося на мышах, используя аналогичное антитело, которое выборочно подавляет функциональную активность ФНО- α мыши, не было выявлено случаев материнской токсичности, эмбриотоксичности или тератогенности. Доступный клинический опыт ограничен. Инфликсимаб следует использовать во время беременности только в случае явной необходимости.

Инфликсимаб проникает через плаценту и обнаруживался в течение до 6 месяцев в сыворотке рожденного ребенка. Если инфликсимаб принимался во время беременности, то у детей может отмечаться повышенный риск инфекций, включая серьезную диссеминированную инфекцию, которая может быть смертельной. Введение живых вакцин (например, вакцины БЦЖ) детям, которые подвергались воздействию инфликсимаба во внутриутробном периоде, не рекомендуется в течение 6 месяцев после рождения. Также сообщались случаи агранулоцитоза.

Период лактации

Отсутствуют данные о проникновении инфликсимаба в молоко человека и его абсорбции в системный кровоток после приема внутрь. Поскольку у женщин с молоком экскретируются иммуноглобулины, грудное

вскармливание на фоне терапии инфликсимабом, а также в течение не менее 6 месяцев после окончания терапии не рекомендуется.

Фертильность

Данные исследований недостаточны для заключения о влиянии инфликсимаба на фертильность и репродуктивную функцию.

Особенности влияния лекарственного средства на способность управлять транспортным средством или потенциально опасными механизмами

Ремикейд® может оказывать незначительное влияние на способность управлять автотранспортом и работать с механизмами. После введения препарата возможно головокружение.

Передозировка

О случаях передозировки не сообщалось. Согласно наблюдениям, однократные дозы препарата до 20 мг/кг не токсичны.

Форма выпуска и упаковка

Препарат помещается в стеклянный флакон типа I, закрытый резиновой пробкой, обжатым алюминиевым колпачком и защищенный пластиковой крышкой.

По 1 флакону с препаратом вместе с инструкцией по медицинскому применению на государственном и русском языках помещают в картонную пачку.

Условия хранения

Хранить при температуре от 2°C до 8°C.

В пределах срока годности препарат может храниться в течение 6 месяцев при температуре не выше 30 °C и должен быть уничтожен, если в течение этого периода не был использован.

Готовый раствор годен в течение 24 часов хранения при температуре 2°C - 8°C.

Хранить в недоступном для детей месте!

Срок хранения

3 года

Не применять по истечении срока годности препарата.

Условия отпуска из аптек

По рецепту

Производитель

Силаг АГ, Швейцария,
Хохштрассе 201, Шаффхаузен

Владелец регистрационного удостоверения:

ООО “Джонсон & Джонсон”, Москва, Россия.

Наименование, адрес и контактные данные (телефон, факс, электронная почта) организации на территории Республики Казахстан, принимающей претензии (предложения) по качеству лекарственных средств от потребителей и ответственной за пострегистрационное наблюдение за безопасностью лекарственного средства:

Филиал ООО “Джонсон & Джонсон” в РК

Адрес: 050040, г. Алматы, ул. Тимирязева, 42, Павильон № 23 «А»

Республика Казахстан

Тел.: +7 (727) 356 88 11

E-MAIL: DrugSafetyKZ@its.jnj.com