Фламмэгис



Код АТХ:

- L04AB02

Международное непатентованное название (Действующее вещество):

- Инфликсимаб

Полезные ссылки:

Цена в Яндексе Горздрав Столички Апрель
Госреестр[МНН] Википедия[МНН] Реестр ЕАЭС
РЛС VIDAL Mail.Ru

Форма выпуска:

Форма выпуска, описание и состав

Лиофилизат для приготовления концентрата для приготовления раствора для инфузий белого или почти белого цвета.

	1 фл.*
инфликсимаб	100 мг

* 1 мл восстановленного раствора содержит 10 мг инфликсимаба.

Вспомогательные вещества: сахароза - 500 мг, полисорбат 80 - 0.5 мг, натрия дигидрофосфата моногидрат - 2.2 мг, динатрия гидрофосфата дигидрат - 6.1 мг.

100 мг - флаконы бесцветного стекла (1) - пачки картонные.

Фармакотерапевтическая группа:

- Иммунотропные средства

Фармакологические свойства:

Фармакодинамика

Механизм действия

Инфликсимаб представляет собой химерное мышино-человеческое моноклональное антитело, которое с высоким сродством связывается с растворимой и трансмембранной формами ФНОα, но не связывается с лимфотоксином альфа (ЛТα).

Фармакодинамика

Инфликсимаб ингибирует функциональную активность ФНОα в различных исследуемых образцах in vitro. Применение инфликсимаба у трансгенных мышей предупреждало развитие полиартрита, связанного с конституциональной экспрессией человеческого ФНОα. Введение инфликсимаба после начала болезни приводило к заживлению структурных повреждений суставов. In vivo инфликсимаб быстро образует стабильные комплексы с человеческим ФНОа, что сопровождается снижением биологической активности ФНОа.

Повышенные концентрации ФНОα определялись в суставах пациентов с ревматоидным артритом и коррелировали с активностью болезни. У пациентов с ревматоидным артритом терапия инфликсимабом приводила к уменьшению инфильтрации клеток воспаления в воспаленные участки суставов, а также снижению экспрессии молекул, опосредующих клеточную адгезию, хемоаттракцию и разрушение тканей. После терапии инфликсимабом отмечалось снижение сывороточных концентраций интерлейкина-6 (ИЛ-6) и С-реактивного белка (СРВ), а также повышение концентрации гемоглобина у пациентов с ревматоидным артритом с пониженной по сравнению с базовым уровнем концентрацией гемоглобина. Значимого снижения числа лимфоцитов в периферической крови или их пролиферативного ответа на митогенную стимуляцию по сравнению с ответом клеток нелеченных пациентов in vitro выявлено не было. У пациентов с псориазом терапия инфликсимабом приводила к снижению воспаления в эпидермальном слое и нормализации дифференцировки кератиноцитов в псориатических бляшках. У пациентов с псориатическим артритом кратковременная терапия инфликсимабом сопровождалась снижением числа Т-клеток и кровеносных сосудов в синовиальной оболочке и участках кожи, пораженных псориатическим процессом.

При гистологическом исследовании биоптатов толстой кишки, взятых до н через 4 недели после введения инфликсимаба, было выявлено существенное снижение концентрации ФНОα. Терапия инфликсимабом пациентов с болезнью Крона сопровождалась значительным снижением концентрации неспецифического сывороточного маркера воспаления - СРБ. Общее число лейкоцитов периферической крови при терапии инфликсимабом менялось в минимальной степени, хотя для лимфоцитов, моноцитов и нейтрофилов наблюдалась тенденция к нормализации их числа. У пациентов, получавших инфликсимаб, пролиферативный ответ мононуклеарных клеток периферической крови на стимуляцию не снижался по сравнению с таковым у нелеченных пациентов. Не было выявлено существенных изменений секреции цитокинов стимулированными мононуклеарными клетками периферической крови после терапии инфликсимабом. Изучение мононуклеарных клеток биоптатов собственной пластинки слизистой оболочки кишки показало, что терапия инфликсимабом вызывает снижение числа клеток, экспрессирующих ФНОα и интерферон-γ. Дополнительные гистологические исследования подтвердили, что инфликсимаб уменьшает инфильтрацию клеток воспаления и содержание маркеров воспаления в пораженных участках кишки. Эндоскопические исследования продемонстрировали заживление слизистой оболочки кишки у пациентов, получавших инфликсимаб.

Фармакокинетика

Однократное в/в инфузионное введение инфликсимаба в дозах 1,3, 5, 10 или 20 мг/кг сопровождалось дозопропорциональным увеличением C_{max} и AUC. V_d в равновесном состоянии (медиана 3.0-4.1 л) не зависел от дозы и свидетельствовал о циркуляции инфликсимаба преимущественно в сосудистом русле. Фармакокинетика не зависела от времени. Пути выведения инфликсимаба не определены. Неизмененный инфликсимаб в моче не выявлялся. У пациентов с ревматоидным артритом клиренс и V_d не менялись в зависимости от возраста или массы тела. Фармакокинетика инфликсимаба у пожилых пациентов не изучалась. Исследования у пациентов с заболеваниями печени или почек не проводились.

После однократного введения доз 3, 5 или 10 мг/кг медиана C_{max} составляла 77, 118 и 277 мкг/мл соответственно. Медиана терминального $T_{1/2}$ составляла от 8 до 9.5 дней. Инфликсимаб определялся в сыворотке крови в течение по крайней мере 8 недель у большинства пациентов с болезнью Крона (после однократного введения рекомендуемой дозы 5 мг/кг) или ревматоидным артритом (при поддерживающей терапии по 3 мг/кг каждые 8 недель).

Повторное применение инфликсимаба (5 мг/кг на 0-й, 2-й и 6-й неделях у пациентов со свищевой формой болезни Крона, а также 3 или 10 мг/кг каждые 4 или 8 недель у пациентов с ревматоидным артритом) сопровождалось небольшим накоплением инфликсимаба в сыворотке крови после введения второй дозы. В дальнейшем клинически значимого накопления не наблюдалось. У большинства пациентов со свищевой формой болезни Крона инфликсимаб определялся в сыворотке крови в течение 12 недель (в пределах от 4 до 28 недель) после введения в указанном режиме.

Дети

Популяционный анализ фармакокинетических данных пациентов с язвенным колитом (n=60), болезнью Крона (n=112). ювенильным ревматоидным артритом (n=117) и болезнью Кавасаки (n=16) в возрасте от 2 месяцев до 17 лет показал, что воздействие инфликсимаба нелинейно зависит от массы тела. При приеме 5 мг/кг инфликсимаба каждые 8 недель предполагаемая медиана воздействия в равновесном состоянии (AUC_{ss}) у пациентов в возрасте от 6 до 17 лет была примерно на 20% меньше, чем предполагаемая медиана воздействия в равновесном состоянии у взрослых. Предполагается, что медиана AUC_{ss} у пациентов в возрасте от 2 до менее 6 лет на 40% ниже, чем у взрослых пациентов, хотя количество пациентов, данные которых подтверждают это предположение, ограничено.

Показания к применению:

— ревматоидный артрит. Терапия пациентов с ревматоидным артритом в активной форме, у которых проводившаяся ранее терапия базисными противоревматическими препаратами (БПВП), включая метотрексат, была неэффективна, а также терапия пациентов с тяжелым прогрессирующим ревматоидным артритом в активной форме, которым ранее

не проводилась терапия метотрексатом или иными БПВП. Терапия проводится в комбинации с метотрексатом. Комбинированная терапия инфликсимабом и метотрексатом позволяет добиться уменьшения симптомов заболевания, улучшения функционального состояния и замедления прогрессирования повреждения суставов;

— болезнь Крона у взрослых. Терапия пациентов в возрасте от 18 лет с болезнью Крона в активной форме, средней или тяжелой степени, в т.ч. с образованием свищей, при неэффективности, непереносимости или наличии противопоказаний к стандартной терапии, включающей ГКС и/или иммунодепрессанты (при свищевой форме - антибиотики, иммунодепрессанты и дренаж). Терапия инфликсимабом способствует уменьшению симптомов заболевания, достижению и поддержанию ремиссии, заживлению слизистых оболочек и закрытию свищей, уменьшению числа свищей, снижению дозы или отмене ГКС, улучшению качества жизни пациентов;

— болезнь Крона у детей и подростков. Терапия детей и подростков в возрасте от 6 до 17 лет включительно, с болезнью Крона в активной форме, средней или тяжелой степени при неэффективности, непереносимости или наличии противопоказаний к стандартной терапии, включающей ГКС н/или иммунодепрессанты. Терапия инфликсимабом способствует уменьшению симптомов заболевания, достижению и поддержанию ремиссии, снижению дозы или отмене ГКС, улучшению качества жизни пациентов;

— язвенный колит у взрослых. Терапия пациентов с язвенным колитом, у которых традиционная терапия была недостаточно эффективна, включая применение ГКС, 6-меркаптопурин или азатиоприн. Терапия инфликсимабом способствует заживлению слизистой оболочки кишечника, уменьшению потребности в стационарном лечении, установлению и поддержанию ремиссии, улучшению качества жизни пациентов;

— язвенный колит у детей и подростков. Терапия детей и подростков в возрасте от 6 до 17 лет включительно с язвенным колитом средней или тяжелой степени тяжести с недостаточным ответом на стандартную терапию с применением ГКС, 6-меркаптопурина или азатиоприна, либо при наличии непереносимости или противопоказаний к стандартной терапии;

— анкилозирующий спондилит. Терапия пациентов с анкилозирующим спондилитом с выраженными аксиальными симптомами и лабораторными-показателями воспалительной активности, не ответивших на стандартную терапию. Терапия инфликсимабом позволяет достигнуть уменьшения симптомов заболевания и улучшения функциональной активности суставов;

— псориатический артрит. Терапия пациентов с прогрессирующим псориатическим артритом в активной форме с неадекватным ответом на БПВП. Инфликсимаб применяется в комбинации с метотрексатом или в виде монотерапии в случаях непереносимости или наличия противопоказаний к метотрексату. Терапия инфликсимабом позволяет достигнуть уменьшения симптомов артрита и улучшения функциональной активности пациентов, а также уменьшения степени рентгенологического прогрессирования при периферическом псориатическом полиартрите;

— псориаз. Терапия пациентов с псориазом тяжелой степени, подлежащих системной терапии, а также пациентов страдающих псориазом средней степени тяжести при неэффективности, непереносимости или наличии противопоказаний к ПУВА-терапии. Терапия приводит к уменьшению воспалительных явлений в коже и нормализации процесса дифференцировки кератиноцитов.

Относится к болезням:

- Артрит
- Артроз
- Болезнь Крона
- Кератит
- Колит
- Полиартрит
- Псориаз
- Ревматоидный артрит

Противопоказания:

— гиперчувствительность к инфликсимабу и другим мышиным белкам, а также к любому из вспомогательных веществ препарата;

— тяжелый инфекционный процесс, например, сепсис, абсцесс, туберкулез, оппортунистические инфекции;

— хроническая сердечная недостаточность III-IV функционального класса по классификации NYHA;

— беременность и грудное вскармливание;

— возраст менее 18 лет (при болезни Крона и язвенном колите - менее 6 лет).

С осторожностью

- хронические или рецидивирующие инфекции в анамнезе, в т.ч., при сопутствующей терапии иммунодепрессантами;

- интенсивная терапия иммунодепрессантами или длительная ПУВА-терапия в анамнезе;

- носительство вируса гепатита В;

- демиелинизирующие заболевания;

- повышенный риск развития злокачественных новообразований в связи с курением;

- злокачественные новообразования в анамнезе, продолжение терапии у пациентов с развившимися злокачественными новообразованиями;

- хроническая сердечная недостаточность I-II функционального класса по классификации NYHA.

Способ применения и дозы:

Введение инфликсимаба должно осуществляться под наблюдением врачей, имеющих опыт диагностики и терапии ревматоидного артрита, воспалительных заболеваний кишечника, анкилозирующего спондилита, псориатического артрита или псориаза. Инфузии препарата должны проводиться под контролем врача, обученного выявлять инфузионные реакции.

При приеме инфликсимаба сопутствующая терапия (ГКС или иммунодепрессантами) должна быть оптимизирована.

Препарат вводят в/в капельно в течение не менее 2 ч. Все пациенты должны оставаться под наблюдением врача в течение 1-2 ч после инфузии для предупреждения острых инфузионных реакций. При проведении инфузии должны быть доступны средства неотложной помощи (такие как эпинефрин, антигистаминные средства, ГКС и искусственная вентиляция легких). Допускается предварительное введение антигистаминных средств, гидрокортизона и/или парацетамола, а также уменьшение скорости проведения инфузии для уменьшения риска развития инфузионных реакций, особенно у пациентов, у которых инфузионные реакции развивались при предыдущем введении препарата.

При терапии взрослых пациентов, которые хорошо перенесли по меньшей мере три первые 2-х часовые инфузии (фаза индукции инфликсимаба) и находятся на поддерживающей терапии, возможно сокращение продолжительности последующих инфузий до минимального 1-часового введения. Если в последующем при ускоренном введении препарата возникнет инфузионная реакция, то в случае продолжения терапии рекомендован возврат к более медленным инфузиям.

Возможность сокращения времени инфузий при введении препарата в дозе более 6 мг/кг не изучалась.

Терапия ревматоидного артрита

Первоначальная разовая доза инфликсимаба составляет 3 мг/кг в/в. Затем препарат вводят в той же дозе через 2 недели и 6 недель после первого введения (фаза индукции), и далее каждые 8 недель (поддерживающая фаза терапии).

Терапию инфликсимабом следует проводить одновременно с применением метотрексата.

У большинства пациентов клинический ответ достигается в течение 12 недель. При недостаточном ответе или, если эффект от терапии утрачивается в последующем периоде, возможно увеличение дозы инфликсимаба с шагом в 1.5 мг/кг, вплоть до 7,5 мг/кг каждые 8 недель, или сокращение интервалов между введениями инфликсимаб в дозе 3 мг/кг до 4 недель. При достижении клинического ответа терапия должна быть продолжена в соответствующей дозе и режиме инфузий.

При отсутствии эффекта от терапии в течение 12 первых недель, а также в ответ на увеличение дозы инфликсимаба или сокращение интервалов между инфузиями следует рассмотреть вопрос о целесообразности продолжения терапии.

Терапия тяжелой или средней степени тяжести активной формы болезни Крона у взрослых

Первоначальная доза инфликсимаба составляет 5 мг/кг в/в, вторая инфузия в той же дозе через 2 недели после первой. При отсутствии ответа после двух введений дальнейшее применение инфликсимаба не представляется целесообразным. Для ответивших пациентов терапию инфликсимабом можно продолжить, при этом следует выбрать один из двух возможных вариантов: - препарат вводят в дозе 5 мг/кг через 6 недель после первого введения и затем каждые 8 недель; в поддерживающую фазу терапии некоторым пациентам для достижения эффекта может потребоваться увеличение дозы до 10 мг/кг; препарат вводят повторно в дозе 5 мг/кг при рецидиве заболевания (см. разделы "Повторное назначение" и "Побочное действие").

Несмотря на недостаточность сравнительных данных, ограниченные данные указывают на то, что у некоторых пациентов, которые вначале ответили на терапию дозой 5 мг/кг, но впоследствии утратили ответ, могут вновь обрести ответ при увеличении дозы. Следует тщательно оценить возможность продолжения терапии пациентов, у которых отсутствовали признаки терапевтического улучшения после изменения дозы препарата.

Общая продолжительность терапии инфликсимабом определяется лечащим врачом.

Терапия тяжелой или средней степени тяжести активной формы болезни Крона у детей и подростков в возрасте от 6 до 17 лет включительно

Первоначальная доза инфликсимаба составляет 5 мг/кг в/в. Затем препарат вводят в той же дозе через 2 недели и 6 недель после первого введения, и далее - каждые 8 недель. При отсутствии эффекта в течение первых 10 недель дальнейшее применение инфликсимаба не рекомендуется.

У некоторых пациентов для поддержания клинического эффекта может потребоваться более короткий интервал между инфузиями, в то время как для части пациентов более длительный интервал может быть достаточен. У пациентов, у которых интервал между инфузиями сокращен до менее 8 недель, может быть увеличен риск развития нежелательных явлений. Следует тщательно оценить необходимость продолжения терапии при отсутствии дополнительного эффекта от терапии при изменении интервала дозирования.

Терапию инфликсимабом следует проводить одновременно с применением иммуномодуляторов: 6-меркантопурина, азатиоприна или метотрексата.

При наличии ответа на терапию инфликсимабом общая продолжительность терапии определяется лечащим врачом.

Эффективность и безопасность инфликсимаба у пациентов младше 6 лет не изучались.

Терапия болезни Крона с образованием свищей у взрослых

Препарат вводят в разовой дозе 5 мг/кг в/в, затем препарат вводят в той же дозе через 2 недели и 6 недель после первого введения. При отсутствии ответа после введения этих трех доз продолжение терапии инфликсимабом нецелесообразно. При наличии ответа терапию можно продолжить, при этом следует выбрать один из двух возможных вариантов стратегии терапии:

- препарат вводят в дозе 5 мг/кг через 2 недели и 6 недель после первого введения и затем каждые 8 недель; у некоторых пациентов для достижения эффекта от терапии может потребоваться увеличение дозы до 10 мг/кг;

- препарат вводят повторно в той же дозе при рецидиве заболевания (см. разделы "Повторное назначение" и "Побочное действие").

Несмотря на недостаточность сравнительных данных, ограниченные данные указывают на то, что некоторые пациенты, которые вначале ответили на терапию дозой 5 мг/кг, но впоследствии утратили ответ, могут вновь обрести ответ при увеличении дозы. Следует тщательно оценить возможность продолжения терапии пациентов, у которых отсутствовали признаки терапевтического улучшения после изменения дозы. Общая продолжительность терапии инфликсимабом определяется лечащим врачом.

Сравнительных исследований указанных двух вариантов терапии болезни Крона не проводилось. Имеющиеся данные о применении препарата по второму варианту терапии (повторном введении в случае рецидива) ограничены.

Терапия язвенного колита у взрослых

Первоначальная доза препарата инфликсимаба составляет 5 мг/кг в/в. Затем препарат вводят в той же дозе через 2 недели и 6 недель после первого введения, и далее - каждые 8 недель. У некоторых пациентов для достижения эффекта может потребоваться увеличение дозы до 10 мг/кг. Имеющиеся данные свидетельствуют о наступлении эффекта от терапии в срок до 14 недель (после введения 3 доз). Если в течение этого времени эффекта не наступило, следует решить вопрос о целесообразности продолжения терапии. При наличии ответа на терапию общая продолжительность терапии инфликсимабом определяется лечащим врачом.

Терапия язвенного колита у детей и подросткам от 6 до 17 лет включительно

Первоначальная доза инфликсимаба составляет 5 мг/кг в/в. Затем препарат вводят в той же дозе через 2 недели и 6 недель после первого введения, и далее - каждые 8 недель. Имеющиеся данные не поддерживают дальнейшее применение инфликсимаба при отсутствии эффекта в течение 8 недель после первой инфузии.

При наличии ответа на терапию инфликсимабом общая продолжительность терапии определяется лечащим врачом.

Эффективность и безопасность инфликсимаба у пациентов младше 6 лет не изучалась.

Терапия анкилозирующего спондилита

Первоначальная доза инфликсимаба составляет 5 мг/кг в/в. Затем препарат вводят в той же дозе через 2 недели и 6 недель после первого введения, и далее - каждые 6-8 недель. При отсутствии эффекта в течение 6 недель (после введения двух доз) продолжать терапию нецелесообразно.

Терапия псориатического артрита

Первоначальная доза инфликсимаба составляет 5 мг/кг в/в. Затем препарат вводят в той же дозе через 2 недели и 6 недель после первого введения, и далее - каждые 8 недель

Терапия псориаза

Первоначальная доза инфликсимаба составляет 5 мг/кг в/в. Затем препарат вводят в той же дозе через 2 недели и 6 недель после первого введения, и далее - каждые 8 недель. При отсутствии эффекта в течение 14 недель (после введения четырех доз) продолжать терапию инфликсимабом нецелесообразно. Общая длительность курса терапии препаратом инфликсимабом определяется лечащим врачом.

Повторное назначение при ревматоидном артрите и болезни Крона

В случае рецидива заболевания инфликсимаб может быть снова назначен в течение 16 недель после введения последней дозы. В клинических исследованиях реакции гиперчувствительности были нечастыми и наблюдались в случае, если интервал без использования инфликсимаба перед повторным введением составлял менее 1 года. Эффективность и безопасность повторного введения препарата более чем через 16 недель без использования препарата не изучались.

Повторное назначение при язвенном колите

Эффективность и безопасность препарата при его повторном применении по иной схеме (не каждые 8 недель) не изучались.

Повторное назначение при анкилозирующем спондилите

Эффективность и безопасность препарата при его повторном применении по иной схеме (не каждые 6-8 недель) не изучались.

Повторное назначение при псориатическом артрите

Эффективность и безопасность препарата при его повторном применении по иной схеме (не каждые 8 недель) не изучались.

Повторное назначение при псориазе

Ограниченный опыт повторного введения одной дозы инфликсимаба после 20-недельного интервала позволяет предположить, что терапия может оказаться менее эффективной и сопровождаться более высокой частотой инфузионных реакций (легкой и средней степени тяжести) по сравнению с начальным индукционным режимом. Ограниченный опыт повторного назначения инфликсимаба в режиме индукции после обострения заболевания позволяет предположить, что терапия может сопровождаться более высокой частотой инфузионных реакций (в т.ч. тяжелой степени) по сравнению с режимом введения каждые 8 недель.

Повторное назначение независимо от показаний

В случае перерыва в поддерживающей терапии и необходимости возобновления терапии не рекомендовано повторное назначение инфликсимаба в режиме индукции. Возобновление терапии следует проводить в режиме одной инфузии с последующим назначением инфузий в режиме поддерживающей терапии.

Пациенты старше 65 лет

Эффективность и безопасность препарата у пожилых пациентов не изучались. Никаких существенных связанных с возрастом различий в распределении и выведении препарата в клинических исследованиях не наблюдалось. Коррекций дозы не требуется.

Пациенты с нарушениями функции почек и печени

Эффективность и безопасность препарата у данной категории пациентов не изучались.

Инструкции по приготовлению инфузионного раствора

1. Рассчитайте дозу и необходимое количество флаконов инфликсимаба (каждый флакон содержит 100 мг инфликсимаба) и требуемый объем готового раствора препарата.

2. В условиях асептики растворите содержимое каждого флакона в 10 мл воды д/и, используя шприц с иглой 21 (0.8 мм) или меньшего калибра. Перед введением растворителя снимите пластиковую крышку с флакона и протрите пробку 70% раствором этилового спирта. Введите иглу шприца во флакон через центр резиновой пробки, струю воды направляйте по стенке флакона.

Осторожно перемешайте раствор вращением флакона до полного растворения лиофилизированного порошка. Избегайте продолжительного и колебательного перемешивания.

НЕ ВСТРЯХИВАЙТЕ. При растворении возможно образование пены, в этом случае дайте раствору постоять в течение 5 мин.

Полученный раствор должен быть бесцветным или слабо желтого цвета и опалесцирующим. В нем может присутствовать небольшое количество мелких полупрозрачных частиц, поскольку инфликсимаб является белком. В случае наличия непрозрачных частиц, посторонних включений и измененного цвета раствор нельзя использовать.

3. Доведите общий объем приготовленной дозы раствора инфликсимаба до 250 мл 0.9% раствором натрия хлорида д/и. Для этого из стеклянного флакона или инфузионного мешка, содержащего 250 мл 0.9% раствора натрия хлорида, удалите объем, равный объему приготовленного раствора инфликсимаба на воде д/и. После этсго медленно добавьте ранее приготовленный раствор инфликсимаба в бутылку или инфузионный мешок с 0.9% раствором натрия хлорида и осторожно перемешайте. НЕЛЬЗЯ ВВОДИТЬ ПРЕПАРАТ НЕРАЗВЕДЕННЫМ!

4. Проведите инфузию в течение времени не менее рекомендованного. Используйте только инфузионную систему со встроенным стерильным апирогенным фильтром, обладающим низкой белковосвязывающей активностью (размер пор нс более 1.2 мкм). В связи с отсутствием в препарате консерванта начните введение инфузионного раствора как можно скорее, но не позже 3 ч после его приготовления. Растворение и разведение следует проводить в условиях асептики.

5. Не вводите инфликсимаб совместно с какими-либо другими лекарственными препаратами через одну инфузионную систему.

6. Визуально проверьте инфузионный раствор перед началом введения. В случае наличия непрозрачных частиц, посторонних включений и измененного цвета раствор нельзя использовать.

7. Неиспользованная часть инфузионного раствора дальнейшему применению не подлежит и должна быть уничтожена.

Побочное действие:

Инфекции верхних дыхательных путей являлись наиболее частыми нежелательными реакциями, о которых сообщалось в клинических исследованиях, их частота составляла 25.3% у пациентов, получавших инфликсимаб, по сравнению с 16.5% у контрольной группы. Наиболее серьезные нежелательные реакции, связанные с использованием ингибиторов ФНО, которые сообщались при применении инфликсимаба, включали реактивацию вируса гепатита В, хроническую сердечную недостаточность, серьезные инфекции (включая сепсис, оппортунистические инфекции и туберкулез), сывороточную болезнь (реакции гиперчувствительности замедленного типа), гематологические реакции, системную красную волчанку/волчаночноподобный синдром, демиелинизирующий синдром, гепатобилиарные нарушения, лимфому, гепатолиенальную Т-клеточную лимфому, интестинальный или перианальный абсцесс (при болезни Крона) и серьезные инфузионные реакции.

Таблица нежелательных реакций

В таблице 1 перечислены нежелательные реакции (в т.ч. с летальным исходом), наблюдавшиеся в клинических исследованиях и сообщенные в пострегистрационный период. Неблагоприятные реакции по системам организма распределены по частоте на следующие категории: очень частые (>1/10), частые (>1/100 и <1/10), нечастые (>1/1000 и <1/100), редкие (>1/10 000 и <1/1000) и очень редкие (<1/10 000), неизвестно (частота не может быть оценена на основании имеющихся данных). В каждой колонке нежелательные реакции расположены в порядке убывания серьезности.

Таблица 1. Нежелательные явления, выявленные при клинических исследованиях и в пострегистрационный период.

Класс система/орган	**Частота реакции**	**Характер реакции**
Инфекционные и паразитарные заболевания	очень частые	вирусные инфекции (например, грипп, герпес)
	частые	бактериальные инфекции (например, сепсис, целлюлит, абсцесс)
	нечастые	туберкулез, грибковые инфекции (например, кандидоз)
	редкие	менингит, оппортунистические инфекции (такие как инвазивные грибковые инфекции (пневмоцисгоз, гистоплазмоз, аспергиллез, кокцидиомикоз, криптококкоз, бластомикоз), бактериальные инфекции (атипичная микобактериальная инфекция, листериоз, сальмонеллез) и вирусные инфекции (цитомегаловирусная инфекция)), паразитарные инфекции, реактивация гепатита В
Доброкачественные, злокачественные и неуточненные новообразования (включая кисты и полипы)	редкие	лимфома, неходжкинская лимфома, болезнь Ходжкина, лейкоз, меланома
	неизвестно	гепатолиенальпая Т-клеточная лимфома (подростки и молодые люди с болезнью Крона и язвенным колитом), карцинома Меркеля
Нарушения со стороны крови и лимфатической системы	частые	нейтропеиия, лейкопения, анемия, лимфаденопатия
	нечастые	тромбоцитопения, лимфопения,

		лимфоцитоз
	редкие	агранулоцитоз, тромботическая тромбоцитопеническая пурпура, панцитопения, гемолитическая анемия, идиопатическая тромбоцитопеническая пурпура
Нарушения со стороны иммунной системы	частые	респираторные аллергические реакции
	нечастые	анафилактические реакции, волчаночноподобный синдром, сывороточная болезнь или реакции по типу сывороточной болезни
	редкие	анафилактический шок, васкулит, реакции по типу саркоидоза
Нарушения психики	частые	депрессия, бессонница
	нечастые	амнезия, беспокойство, спутанность сознания, сонливость, нервозность
	редкие	апатия
Нарушения со стороны нервной системы	очень частые	головная боль
	частые	вертнго, головокружение, гипостезия. парестезия
	нечастые	эпилептический припадок, нейропатия
	редкие	поперечный миелит, демиелинизирующие нарушения ЦНС (по типу рассеянного склероза, неврита зрительного нерва), демиелинизирующие нарушения периферической нервной системы (синдром Гийена-Барре, хроническая воспалительная демиелинизирующая полинейропатия и мультифокальная моторная нейропатия)
Нарушения со стороны органа зрения	частые	конъюнктивит
	нечастые	кератит, периорбитальный отек, мейобит
	редкие	эндофтальмит
	неизвестно	транзиторная потеря зрения во время или в течение 2 ч после инфузии
Нарушения со стороны сердца	частые	тахикардия, ощущение сердцебиения
	нечастые	сердечная недостаточность (возникновение и ухудшение), аритмия, обморок, брадикардия
	редкие	цианоз, перикардиальный выпот
	неизвестно	ишемия миокарда/инфаркт миокарда во время или в течение 2 ч после инфузии
Нарушения со стороны сосудов	частые	снижение АД, повышение АД, экхимоз, сильные "приливы"
	нечастые	нарушение периферического кровообращения, тромбофлебит, гематома
	редкие	циркуляторная недостаточность, петехия, спазм сосудов
Нарушения со стороны дыхательной системы, органов грудной клетки и средостения	очень частые	инфекции верхних дыхательных путей, синусит
	частые	инфекции нижних дыхательных путей (например, бронхит, пневмония), одышка, носовое кровотечение
	нечастые	отек легких, бронхоспазм, плеврит, плевральный выпот
	очень редкие	интерстициальная болезнь легких (включая быстрое прогрессирование болезни, легочный фиброз и пневмонит)
Нарушения со стороны ЖКТ	очень частые	боль в животе, тошнота
	частые	желудочно-кишечное кровотечение, диарея, диспепсия, желудочно-пищеводный рефлюкс, запор
	нечастые	перфорация кишечника, стеноз кишечника, дивертикулит, панкреатит, хейлит
Нарушения со стороны печени и желчевыводящих путей	частые	нарушение функции печени, повышение "печеночных" трансаминаз
	нечастые	гепатит, повреждение гепатоцнтов,

		холецистит
	редкие	аутоиммунный гепатит, желтуха
	очень редкие	печеночная недостаточность
Нарушения со стороны кожи и подкожных тканей	частые	появление или ухудшение псориаза, включая пустулезный псориаз (преимущественно ладонно-подошвенная форма), крапивница, сыпь, зуд, повышенная потливость, сухость кожи, грибковый дерматит, экзема, алопеция
	нечастые	буллезная сыпь, онихомикоз, себорея, фурункулез, розацеа, папиллома кожи, гиперкератоз, нарушение пигментации кожи
	очень редкие	токсический эпидермальный некролиз, синдром Стивенса-Джонсона, мультиформная эритема, фурункулез
Нарушения со стороны скелетно-мышечной и соединительной ткани	частые	артралгия, миалгия, боль в спине
Нарушения со стороны почек и мочевыводящих путей	частые	инфекция мочевыводящих путей
	нечастые	пиелонефрит
Нарушения со стороны половых органов и молочной железы	нечастые	вагинит
Общие расстройства и нарушения в месте введения	очень частые	инфузионные реакции, боль
	частые	боль в груди, утомляемость, лихорадка, реакции в месте введения, озноб, отек
	нечастые	замедленное заживление ран
	редкие	образование гранулематозных очагов
Лабораторные и инструментальные данные	нечастые	образование аутоантител
	редкие	нарушения выработки факторов комплемента

Инфузионные реакции

В пострегистрационном периоде при применении инфликсимаба отмечались случаи развития припадков и анафилактоидных реакций, включая отек глотки/гортани и выраженный бронхоспазм. Исключительно редко сообщалось о случаях преходящей потери зрения, ишемии миокарда или инфаркта миокарда во время инфузии или в течение 2 ч после инфузии.

Инфузионные реакции после повторного введения инфликсимаба

Большинство серьезных инфузионных реакций было отмечено во время 2 инфузии (неделя 2). Интервал между последней поддерживающей дозой и первой повторной индукционной дозой составлял от 35 до 231 дней. Симптомы включали (но не ограничивались) диспноэ, крапивницу, отек лица и снижение АД. Во всех случаях, после прекращения терапии инфликсимабом и/или в начале другой терапии, признаки и симптомы полностью проходили.

Реакции гиперчувствительности замедленного тина (ГЗТ)

В клинических исследованиях реакции ГЗТ были нечастыми и происходили в течение интервала без приема инфликсимаба менее 1 года. В исследованиях псориаза реакции ГЗТ происходили в начале курса терапии. Признаки и симптомы включали миалгию и/или артралгию, сопровождающиеся лихорадкой и/или сыпью, у некоторых пациентов отмечались зуд, отек лица, губ или рук, дисфагия, крапивница, боль в горле и головная боль.

Данных о числе случаев развития реакций ГЗТ после интервала без приема инфликсимаба недостаточно, однако ограниченные данные клинических исследований предполагают увеличенный риск развития реакций ГЗТ при увеличении интервала без приема инфликсимаба.

Иммуногенность

У пациентов, у которых образовывались антитела к инфликсимабу, с большей вероятностью (примерно в 2-3 раза) развивались инфузионные реакции. Сопутствующее использование иммунодепрессантов снижало вероятность развития инфузионных реакций.

Инфекции

Туберкулез, бактериальные инфекции, включая сепсис и пневмонию, инвазивные грибковые, вирусные или другие оппортунистические инфекции наблюдались у пациентов, получавших инфликсимаб. Некоторые из этих инфекций были легальны, более часто сообщавшиеся оппортунистические инфекции с уровнем смертности более включали пневмоцистоз, кандидоз, листериоз и аспергиллез.

Злокачественные новообразовании и лимфопролиферативные заболевания

В клинических исследованиях инфликсимаба, в которых терапию получили 5780 пациентов (5494 пациенто-лет), было диагностировано 5 случаев лимфомы и 26 случаев злокачественного новообразования (помимо лимфомы) по

сравнению с отсутствием случаев лимфомы и 1 случаем злокачественного новообразования (помимо лимфомы) у 1600 пациентов, получавших плацебо (941 пациенто-лет).

При долгосрочном наблюдении (до 5 лет) 3210 пациентов (6234 пациенто-лет) после клинических исследований инфликсимаба сообщалось о 5 случаях лимфомы и 38 случаях злокачественного новообразования (помимо лимфомы).

В пострегистрационном периоде сообщались редкие случаи гепатолиенальной Т-клеточной лимфомы у пациентов с болезнью Крона и язвенным колитом, получавших инфликсимаб, большинство пациентов были подростками или молодыми взрослыми мужского пола.

Сердечно-сосудистая недостаточность

В пострегистрационном периоде также сообщалось о случаях нарастания сердечной недостаточности на фоне применения инфликсимаба при наличии или отсутствии дополнительных факторов. Кроме того, имелись редкие сообщения о впервые выявленной сердечной недостаточности, в т.ч. у пациентов, не имевших ранее заболеваний сердечно-сосудистой системы. Некоторые из этих пациентов были в возрасте до 50 лет.

Изменении со стороны печени и желчевыводящих путей

В клинических исследованиях у пациентов на фоне терапии инфликсимабом наблюдалось слабое или умеренное повышение активности АЛТ и АСТ без развития выраженного повреждения печени. В пострегистрационном периоде имелись очень редкие сообщения о появлении желтухи и гепатита, в некоторых случаях имеющего признаки аутоиммунного гепатита, у пациентов, получавших инфликсимаб.

Антинуклеарные антитела (АНА)/антнтела к двуспиральной ДНК (деДНК)

Антитела к двуспиральной нативной ДНК (anti-dsDNA) стали выявляться приблизительно у 17% пациентов. Тем не менее, сообщения о развитии волчанки или волчаночноподобного синдрома оставались нечастыми.

Пациенты детского возраста

Пациенты детского возраста с болезнью Крона

Нежелательные явления, которые отмечались чаще у детей, чем у взрослых пациентов с болезнью Крона: анемия, кровь в стуле, лейкопения, "приливы", вирусные инфекции, нейтропения, переломы костей, бактериальные инфекции, аллергические реакции со стороны дыхательных путей.

Инфузионные реакции

У 17.5% пациентов могут наблюдаться одна или более инфузионная реакция. Серьезные инфузионные реакции отсутствовали, в очень редких случаях у пациентов отмечались несерьезные анафилактические реакции.

Иммуногенность

Очень редко обнаруживались антитела к инфликсимабу у пациентов детского возраста.

Инфекции

Наиболее частыми инфекционными осложнениями были инфекции верхних дыхательных путей и фарингит, наиболее частым серьезным инфекционным осложнением был абсцесс, пневмония, активация вируса Herpes zoster.

Данные пострегистрационного периода

В пострегистрационный период спонтанные серьезные нежелательные явления у пациентов детского возраста включали в себя случаи злокачественных новообразований (в т.ч. гепатолиенальную Т-клеточную лимфому), преходящие нарушения "печеночных" ферментов, волчаночноподобный синдром и появление аутоантител.

Особые труппы населения

Пожилые пациенты (>65 лет)

У пациентов с диагнозом ревматоидный артрит, получавших метотрексат и инфликсимаб, частота серьезных инфекций была выше, чем у пациентов младше 65 лет.

Передозировка:

Однократное введение инфликсимаба в дозе 20 мг/кг не вызвало токсического эффекта. Клинических данных о передозировке не имеется. При необходимости следует проводить симптоматическую терапию.

Применение при беременности и кормлении грудью:

Женщины детородного возраста при проведении терапии инфликсимабом и в течение, по крайней мере, 6 мес после его окончания должны использовать надежные методы контрацепции.

Беременность

Данные, полученные у примерно 450 пациенток, получавших инфликсимаб во время беременности (в т.ч. около 230 в первом триместре), не указывают на возможность развития непредвиденных эффектов на исход беременности.

В результате ингибирования ФНОα прием инфликсимаба во время беременности может повлиять на нормальный иммунный ответ новорожденного. По данным исследований токсичности у мышей при использовании аналогичного антитела (селективно ингибирующего активность мышиного ФНОα) не было выявлено признаков токсичности для беременных самок, эмбриотоксичности или тератогенности.

Имеющийся клинический опыт ограничен, и для исключения возможного риска использование инфликсимаба не рекомендуется во время беременности.

Инфликсимаб проникает через плаценту и обнаруживается в сыворотке крови новорожденных в течение 6 мес после инфузии инфликсимаба беременной пациентке. Следовательно, у таких детей может быть повышен риск развития инфекции, и использование живых вакцин у них не рекомендуется в течение 6 мес после последней инфузии инфликсимаба матери во время беременности.

Период грудного вскармливания

Неизвестно, выделяется ли инфликсимаб с молоком у людей и абсорбируется ли после приема внутрь. Так как иммуноглобулины человека экскретируются с грудным молоком, женщине не следует кормить грудью в течение как минимум 6 мес после введения инфликсимаба.

Влияние на фертильность

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

Взаимодействие с другими лекарственными средствами:

Специальных исследований взаимодействия не проводили.

У пациентов с ревматоидным артритом, псориатическим артритом и болезнью Крона одновременное применение с метотрексатом или другими иммуномодуляторами снижает образование антител к инфликсимабу и повышает концентрацию последнего в плазме. Однако в связи с ограничениями метода, используемого для определения концентрации инфликсимаба и антител к инфликсимабу в сыворотке крови, результаты не являются однозначными.

ГКС не оказывают клинически значимого влияния на фармакокинетику инфликсимаба.

Не рекомендуется одновременное применение инфликсимаба и других биологических препаратов, применяемых по тем же показаниям, в т.ч., с анакинрой и абатацептом.

Не рекомендуется одновременное применение препарата инфликсимаба и живых вакцин.

Не рекомендуется одновременное применение препарата инфликсимаба и терапевтических препаратов, содержащих возбудителей инфекций.

Особые указания и меры предосторожности:

Для того чтобы улучшить отслеживаемость применения биологических лекарственных препаратов, рекомендуется записывать название и серию препарата в медицинской карте пациента.

Было продемонстрировано сохранение растворенным препаратом химической и физической стабильности на протяжении 48 ч при температуре 2-8°C и 30±2°C/относительной влажности 65±5%. С микробиологической точки зрения, препарат следует использовать как можно скорее в течение 3 ч после растворения и разведения.

Инфузионные реакции и реакции гиперчувствительности

Использование инфликсимаба может быть связано с развитием острых инфузионных реакций, включая анафилактический шок и реакции ГЗТ.

Острые инфузионные реакции, включая анафилактические, могут развиться во время (в течение секунд) или в течение нескольких часов после инфузии. При появлении острой реакции проведение инфузии следует немедленно

прекратить. При проведении инфузии должны быть доступны средства неотложной помощи (такие как эпинефрин, антигистаминные средства, гидрокортизон и/или искусственная вентиляция легких). Допускается предварительное введение антигистаминных средств, гидрокортизона и/или парацетамола для предотвращения легких и преходящих эффектов.

Возможно образование антител к инфликсимабу, что может быть связано с увеличением частоты инфузионных реакций. Небольшая часть инфузионных реакций были серьезными аллергическими реакциями. Наблюдалась связь между образованием антител к инфликсимабу и уменьшением длительности ответа на терапию. Совместное применение с иммуномодуляторами было связано с уменьшением числа случаев образования антител к инфликсимабу и уменьшением частоты инфузионных реакций. Эффект совместной терапии с иммуномодуляторами был более выражен у пациентов, получавших эпизодическую терапию, чем у пациентов на поддерживающей терапии. У пациентов, прекративших использование иммунодепрессантов до или во время терапии инфликсимабом, риск образования антител повышен. Антитела к инфликсимабу не всегда могут быть обнаружены в образцах сыворотки. При развитии серьезной реакции необходимо назначить симптоматическую терапию, последующие инфузии инфликсимаба проводить не следует. В клинических исследованиях сообщалось о случаях развитий реакций ГЗТ. Имеющиеся данные позволяют предположить, что увеличение интервала без приема инфликсимаба увеличивает риск развития реакций ГЗТ. Пациентам следует сразу же обратиться за медицинской помощью при развитии любого нежелательного явления. При возобновлении терапии у пациентов после длительного перерыва следует тщательно наблюдать за признаками и симптомами реакций ГЗТ.

Инфекции

До и во время терапии и после ее окончания за пациентом следует вести тщательное наблюдение на предмет выявления признаков возможной инфекции, включая туберкулез. Нескольку выведение инфликсимаба происходит в течение 6 мес, следует проводить наблюдение за пациентом в течение этого периода. Терапию инфликсимабом следует прекратить в случае развития у пациента серьезной инфекции или сепсиса.

Следует проявлять осторожность при применении инфликсимаба пациентам с хроническими инфекциями или рецидивирующей инфекцией в анамнезе, в т.ч., получающим сопутствующую терапию иммунодепрессантами. Пациентам следует избегать воздействия возможных факторов риска развития инфекций.

ФНОα является медиатором воспаления и модулятором клеточного иммунитета. Экспериментальные данные показали, что ФНОα необходим для очистки от внутриклеточных инфекций. Клинический опыт показывает, что иммунологическая защита против инфекций может быть скомпрометирована у некоторых пациентов, получающих терапию инфликсимабом.

Следует иметь в виду, что ингибирование активности ФНОα может маскировать такие симптомы инфекции, как лихорадка. Раннее распознавание атипичных клинических проявлений серьезных инфекций и типичных клинических проявлений редких и нетипичных инфекций критично для сокращения отсрочки диагностики и терапии.

Пациенты, получающие терапию ингибиторами ФНОα подвержены большему риску развития серьезных инфекций.

Туберкулез, бактериальные инфекции, включая сепсис и пневмонию, инвазивные грибковые, вирусные или другие оппортунистические инфекции наблюдались у пациентов, получавших инфликсимаб. Некоторые из этих инфекций были фатальны, наиболее часто сообщавшиеся оппортунистические инфекции с уровнем смертности более 5% включали пневмоцистоз, кандидоз, листериоз и аспергиллез.

За пациентами, у которых развилась инфекция во время терапии инфликсимабом, следует тщательно наблюдать и провести полное диагностическое обследование. Применение инфликсимаба следует прекратить в случае развития у пациента новой серьезной инфекции или сепсиса, назначить антибактериальную или противогрибковую терапию до достижения контроля инфекционного процесса.

Туберкулез

Сообщались случаи развития активного туберкулеза у пациентов, получавших инфликсимаб. Большинство случаев туберкулеза было внелегочными локальными или диссеминированными.

До начала терапии - инфликсимабом пациента следует внимательно обследовать на предмет выявления как активного, так и латентного туберкулезного процесса. Обследование должно включать в себя тщательный сбор анамнеза, в т.ч. необходимо выяснить, имелось ли заболевание туберкулезом у пациента в прошлом, были ли контакты с больными туберкулезом, а также проводилась или проводится ли терапия иммунодепрессантами. Следует провести необходимые скрининг-тесты (рентгенологическое исследование грудной клетки, туберкулиновая проба). При этом следует учитывать, что у тяжелобольных и у пациентов с иммуносупрессией может быть получена ложноотрицательная туберкулиновая проба.

При диагностировании активного туберкулеза терапию инфликсимабом нельзя начинать.

При подозрении на латентный туберкулез следует провести консультацию фтизиатра. Во всех случаях, описанных далее, следует тщательно оценить риск/пользу терапии инфликсимабом.

При диагностировании латентного туберкулеза следует начать соответствующую терапию до начала терапии инфликсимабом.

У пациентов с несколькими или значительными факторами риска развития туберкулеза, но у которых латентный

туберкулез не подтвержден тестом, следует рассмотреть необходимость противотуберкулезной терапии до начала терапии инфликсимабом.

Следует рассмотреть необходимость использования противотуберкулезной терапии до начала терапии инфликсимабом у пациентов с активным или латентным туберкулезом в анамнезе, для которых адекватный курс терапии не может быть подтвержден.

Пациентам следует обратиться к врачу при появлении признаков или симптомов туберкулеза (непроходящий кашель, истощение/уменьшение веса, субфебрильная лихорадка) во время или после терапии инфликсимабом.

Инвазивные грибковые инфекции

В группе пациентов, получавших инфликсимаб, подозрение на инвазивные грибковые инфекции, такие как аспергиллез, кандидоз, пневмоцистоз, гистоплазмоз, кокцидиомикоз или бластомикоз должно всегда возникать при развитии у пациента серьезного системного заболевания, на ранней стадии следует провести консультацию у специалиста по диагностике и терапии инвазивных грибковых заболеваний при обследовании таких пациентов. Инвазивные грибковые инфекции могут быть представлены диссеминированными, а не локализованными поражениями, а результат анализа на антигены и антитела у некоторых пациентов с активной инфекцией может быть отрицательным. Следует оценить необходимость начала эмпирической противогрибковой терапии, до окончания лабораторных исследований, учитывая как риск развития серьезной грибковой инфекции, так и последствия противогрибковой терапии.

Для пациентов, проживавших или посещавших регионы, эндемичные по инвазивным грибковым инфекциям, таким как гистоплазмоз, кокцидиомикоз или бластомикоз, польза и риски терапии инфликсимабом должны быть тщательно оценены до начала терапии.

Свищевая форма болезни Крона

Пациентам с болезнью Крона с острыми гнойными свищами не следует начинать терапию инфликсимабом до выявления и устранения иного возможного очага инфекции, в особенности абсцесса.

Реактивация вируса гепатита В

Реактивация вируса гепатита В наблюдалась у пациентов, хронических носителей вируса, получавших антагонисты ФНО включая инфликсимаб, в некоторых случаях с летальным исходом. Носителям вируса гепатита В, которым требуется терапия инфликсимабом следует тщательно наблюдать за признаками и симптомами активации инфекции на протяжении курса терапии и в течение нескольких месяцев после окончания. Достаточные данные об эффективности сочетанного применения противовирусной терапии (для предотвращения реактивации вируса) и ингибиторов ФНОα у пациентов - хронических вирусоносителей отсутствуют.

При реактивации гепатита В терапия инфликсимабом должна быть прекращена и назначена соответствующая противовирусная терапия.

Нарушения функции печени и желчных путей

В пострегистрационном периоде использования инфликсимаба очень редко наблюдались случаи желтухи и неинфекционного гепатита, иногда с признаками аутоиммунного гепатита. Сообщалось о единичных случаях печеночной недостаточности, приведшей к летальному исходу или потребовавшей пересадку печени. Пациенты с признаками или симптомами нарушения функции печени должны быть обследованы на наличие поражения печени. В случае появления желтухи или повышения активности АЛТ до уровня, превышающего 5-кратное верхнее значение нормы, следует отменить инфликсимаб и провести тщательное исследование возникшего нарушения.

Одновременное применение ингибитора ФНОα и анакинры

Одновременное применение анакинры и другого ингибитора ФНОα (этанерцепта) в клинических исследованиях сопровождалось развитием серьезных инфекций и нейтропении и не привело к дополнительному клиническому эффекту по сравнению с монотерапией этанерцептом. Ввиду характера побочных действий, наблюдаемых при одновременной терапии анакинрой и этанерцептом, аналогичные виды токсичности могут возникать при комбинированной терапии анакинрой и другими ингибиторами ФНОα. В связи с этим одновременное применение инфликсимаба и анакинры не рекомендуется.

Одновременное применение ингибитора ФНОα и абатацепта

В клинических исследованиях сочетанное применение ингибиторов ФНО и абатацента было связано с повышенным риском развития инфекций, включая серьезные инфекции, по сравнению с применением только одних ингибиторов ФНО, без усиления клинического эффекта. Одновременное применение инфликсимаба и абатацента не рекомендуется.

Одновременное применение с другими биологическими препаратами

Недостаточно данных относительно совместного применения инфликсимаба и других биологических препаратов, предназначенных для применения по тем же показаниям. Одновременное применение инфликсимаба с данными препаратами не рекомендуется в виду возможного увеличения риска развития инфекций и других возможных фармакологических взаимодействий.

Перевод с другого биологического препарата

Следует соблюдать осторожность при переводе с одного биологического препарата на другой, т.к. перекрестная биологическая активность может увеличить риск развития нежелательных явлений, в т.ч. инфекций.

Живые вакцины и лекарственные препараты, содержащие инфекционные агенты

Данные об ответе на вакцинацию или возможности вторичной передачи инфекции при применении живых вакцин у пациентов недостаточны. Применение живых вакцин может привести к клиническому проявлению инфекций, включая диссеминированную инфекцию. Не рекомендуется одновременное применение инфликсимаба и живых вакцин.

Использование препаратов, содержащих инфекционные агенты, таких как живые аттенуированные бактерии (например, инстилляции мочевого пузыря БЦЖ для терапии рака), может привести к клиническому проявлению инфекций, включая диссеминированную инфекцию. Не рекомендуется одновременное применение инфликсимаба и лекарственных препаратов, содержащих инфекционные агенты.

Аутоиммунные процессы

В редких случаях относительный дефицит ФНОα, вызванный анти-ФНО терапией, может инициировать развитие аутоиммунного процесса. При появлении симптомов волчаночноподобного синдрома при терапии инфликсимабом и положительных тестах на антитела к двуспиральной ДНК терапия инфликсимабом должна быть прекращена.

Неврологические нарушения

Применение ингибиторов ФНО, включая инфликсимаб, в редких случаях сопровождалось появлением или нарастанием клинических и/или рентгенологических признаков демиелинизирующих заболеваний ЦНС (включая рассеянный склероз) и периферической нервной системы, включая синдром Гийена-Барре. У пациентов с существующими или недавно появившимися демиелинизирующими заболеваниями необходимо тщательно взвешивать пользу и риск анги-ФНО терапии перед назначением инфликсимаба. В случае развития таких заболеваний терапия инфликсимабом должна быть прекращена.

Злокачественные опухоли и лимфопролиферативные нарушения

При проведении клинических исследований с применением анти-ФНО средств, отмечено более частое развитие лимфомы у пациентов, получающих анти-ФНО средство, чем у пациентов контрольной группы. В клинических исследованиях инфликсимаба по всем одобренным показаниям возникновение лимфомы отмечалось редко, хотя и чаще, чем ожидается в целом у населения. В пострегистрационный период сообщалось о развитии лейкозов у пациентов, получавших антагонисты ФНО. Т.к. риск развития лимфомы и лейкемии повышен у пациентов с ревматоидным артритом с затянувшимся высокоактивным воспалительным заболеванием, то оценка риска затруднена.

В клинических исследованиях по изучению применения инфликсимаба при возможном новом показании - ХОБЛ (тяжелой и средней степени тяжести) - у пациентов-курильщиков (или бывших курильщиков) частота развития новообразований была выше в группе получавших инфликсимаб, чем в контрольной группе. Следует проявлять осторожность при назначении анти-ФНО терапии пациентам, у которых повышен риск развития злокачественных новообразований в связи с курением.

По имеющимся данным, риск развития лимфом или других злокачественных новообразований у пациентов, получающих ингибиторы ФНО, не может быть исключен. Следует проявлять осторожность при назначении ингибиторов ФНО пациентам с злокачественными новообразованиями в анамнезе или при продолжении терапии у пациентов с развившимися злокачественными новообразованиями.

Следует так же проявлять осторожность у пациентов с псориазом или получавших интенсивную терапию иммунодепрессантами или длительную ПУВА-терапию в анамнезе.

В ходе пострегистрационных исследований сообщались случаи образования злокачественных опухолей, некоторые с летальным исходом, среди детей, подростков и совершеннолетних молодых людей (в возрасте до 22 лет), которые получали ингибиторы ФНО (начало терапии в возрасте ≤18 лет), включая инфликсимаб. Приблизительно в половине случаев сообщалось о лимфомах. Другие случаи представлены рядом различных злокачественных опухолей, включающим злокачественные опухоли, обычно связываемые с иммуносупрессией. Риск развития злокачественных новообразований у пациентов, получающих ингибиторы ФНО, не может быть исключен.

В пострегистрационном периоде были получены сообщения о редких случаях развития гепатолиенальной Т-клеточной лимфомы при терапии ингибиторами ФНО, включая инфликсимаб. Этот редкий вид Т-клеточной лимфомы характеризуется очень агрессивным течением заболевания и обычно заканчивается летальным исходом. Все случаи при терапии инфликсимабом зарегистрированы у пациентов с болезнью Крона или язвенным колитом, большинство из них сообщались у подростков или молодых взрослых мужского пола. Все зарегистрированные случаи развития гспатолиенальной Т-клеточной лимфомы отмечены у пациентов, одновременно получавших азатиоприн или 6-меркаптопурин. Следует тщательно оценить возможный риск одновременного применения азатиоприна или 6-меркаптопурина и инфликсимаба. Риск развития гепатолиенальной лимфомы у пациентов, получающих инфликсимаб, не может быть исключен.

Сообщались случаи развития карциномы Меркеля и меланомы у пациентов, получавших блокаторы ФНОα, включая инфликсимаб. Рекомендуется проводить периодический осмотр кожных покровов у пациентов, особенно у пациентов с наличием факторов риска развития злокачественных новообразований кожи.

Всех пациентов с язвенным колитом, у которых повышен риск развития дисплазии или карциномы ободочной кишки (например, у пациентов с затянувшимся язвенным колитом или первичным склерозирующим холангитом), или у которых данные заболевания ранее диагностировали, следует регулярно наблюдать по поводу дисплазии до и после терапии. Наблюдение должно включать колоноскопию и биопсию в зависимости от принятых рекомендаций. Неизвестно, влияет ли терапия инфликсимабом на риск развития дисплазии или рака ободочной кишки.

Т.к. возможность увеличения риска развития злокачественных новообразований у пациентов с впервые диагностированной дисплазией, получавших терапию инфликсимабом, не установлена, следует тщательно оценить риски и пользу терапии инфликсимабом и принять решение о продолжении или прекращении терапии.

Сердечная недостаточность

Инфликсимаб следует применять с осторожностью у пациентов с хронической сердечной недостаточностью I-II функционального класса по классификации NYHA. Пациенты должны находиться под наблюдением, и в случае возникновения новых или ухудшения имеющихся признаков сердечной недостаточности терапия инфликсимабом должна быть прекращена.

Гематологические реакции

Имеются сообщения о панцитопении, лейкопении, нейтропении и тромбоцитопении у пациентов, получающих ингибиторы ФНО, включая инфликсимаб. Все пациенты с развитием признаков и симптомов дискразии крови (персистирующая лихорадка, кровоподтеки, кровотечения, бледность) должны быть немедленно обследованы. В случае выраженных гематологических нарушений терапия инфликсимабом должна быть прекращена.

Другие

Данные по безопасности применения инфликсимаба у пациентов, у которых было проведено хирургическое вмешательство, в т.ч. артропластика, ограничены. При планировании операций необходимо учитывать длительный период полувыведения инфликсимаба. При выполнении операций пациентам, получающим терапию инфликсимабом, необходим тщательный мониторинг инфекций и своевременная их терапия в случае возникновения.

Отсутствие ответа на терапию болезни Крона может указывать на наличие фиксированной фибротической стриктуры, которая может потребовать хирургическую терапию. Имеющиеся данные позволяют предположить, что инфликсимаб не способствует ухудшению или образованию стриктуры.

Особые группы пациентов

Пожилые пациенты (≥65 лет)

Частота серьезных инфекций у пожилых пациентов (≥65 лет) была выше, чем у пациентов младше 65 лет. Часть из этих инфекций привела к летальному исходу. При терапии пожилых пациентов следует быть особенно внимательным к риску развития инфекций.

Пациенты детского возраста

Инфекции

В клинических исследованиях инфекции у пациентов детского возраста сообщались чаще, чем у взрослых.

Вакцинации

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

Злокачественные новообразования и лимфопролиферативные нарушения

В ходе пострегистрационных исследований сообщались случаи образования злокачественных опухолей, некоторые с летальным исходом, среди детей, подростков и совершеннолетних молодых людей (в возрасте до 22 лет), которые получали ингибиторы ФНО (начало терапии в возрасте ≤18 лет), включая инфликсимаб. Приблизительно в половине случаев сообщалось о лимфомах. Другие случаи представлены рядом различных злокачественных опухолей, включающим злокачественные опухоли, обычно связываемые с иммуносупрессией. Риск развития злокачественных новообразований у пациентов, получающих ингибиторы ФНО, не может быть исключен.

В пострегистрационном периоде были получены сообщения о редких случаях развития гепатолиенальной Т-клеточной лимфомы при терапии ингибиторами ФНО, включая инфликсимаб. Этот редкий вид Т-клеточной лимфомы характеризуется очень агрессивным течением заболевания и обычно заканчивается летальным исходом. Все случаи при терапии инфликсимабом зарегистрированы у пациентов с болезнью Крона или язвенным колитом, большинство из них сообщались у подростков или молодых взрослых мужского пола. Все зарегистрированные случаи развития гепатолиенальной Т-клеточной лимфомы отмечены у пациентов, одновременно получавших азатиоприн или 6-меркаптопурин. Следует тщательно оценить возможный риск одновременного применения азатиоприна или

6-меркаптопурина и инфликсимаба. Риск развития гепатолиенальной лимфомы у пациентов, получающих инфликсимаб, не может быть исключен.

Тетания инфликсимабом детей и подростков в возрасте до 17 лет включительно с ревматоидным артритом, анкилозирующим спондилитом, псориатическим артритом или псориазом, а также терапия детей в возрасте до 6 лет с болезнью Крона или язвенным колитом не изучена. До получения данных о безопасности и эффективности инфликсимаба применять препарат по этим показаниям в соответствующих возрастных группах не следует.

Влияние на способность к вождению автотранспорта и управлению механизмами

Следует соблюдать осторожность при управлении транспортными средствами и занятиями другими потенциально опасными видами деятельности, требующими повышенной концентрации внимания и быстроты психомоторных реакций, т.к. препарат может вызывать головокружение и другие побочные эффекты, которые могут влиять на указанные способности.

Условия хранения:

Препарат следует хранить в недоступном для детей месте при температуре от 2 до 8°C. Не замораживать. Не использовать по истечении срока годности, указанного на упаковке.

В случае если препарат не использован немедленно, время его хранения и состояние до введения являются предметом ответственности использующего; препарат не следует хранить дольше 24 ч при температуре 2-8°C.

Срок годности:

3 года.

Условия отпуска в аптеке:

По рецепту.

Источник: http://drugs.thead.ru/Flammegis