Ремикейд



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 Drugs.com[англ]

Форма выпуска:

Лиофилизат для приготовления раствора для инфузий в виде плотной массы белого цвета без признаков расплавления, не содержащей посторонних включений.

	1 фл.
инфликсимаб	100 мг

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

Флаконы стеклянные вместимостью 20 мл (1) - пачки картонные.

Фармакотерапевтическая группа:

- Иммунотропные средства

Фармакологические свойства:

Фармакодинамика

Ингибитор ФНОα. 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).

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 ФНОα, что сопровождается снижением биологической активности ФНОα.

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 (СРБ), 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 препаратом Ремикейд 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 и 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 гамма. 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

Распределение

Однократное в/в инфузионное введение инфликсимаба в дозах 1, 3, 5, 10 или 20 мг/кг сопровождалось пропорциональным дозе увеличением C_{max} и AUC.

После однократного введения в дозах 3, 5 или 10 мг/кг медиана C_{max} составляла 77, 118 и 277 мкг/мл соответственно.

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.

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.

Выведение

Пути выведения инфликсимаба не определены. Неизмененный инфликсимаб в моче не выявлялся.

После однократного введения в дозах 3, 5 или 10 мг/кг медиана терминального $T_{1/2}$ составляла от 8 до 9.5 сут. 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).

Фармакокинетика в особых клинических случаях

У пациентов с ревматоидным артритом клиренс и V_d не менялись в зависимости от возраста или массы тела. Фармакокинетика инфликсимаба у пациентов пожилого возраста не изучалась.

Исследования у пациентов с заболеваниями печени или почек не проводились.

Дети

Популяционный анализ фармакокинетических данных пациентов с язвенным колитом (n=60), болезнью Крона (n=120), ювенильным ревматоидным артритом (n=117) и болезнью Кавасаки (n=16) в возрасте от 2 месяцев до 17 лет показал, воздействие инфликсимаба нелинейно зависит от массы тела. При применении препарата Ремикейд в дозе 5 мг/кг 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. Лечение пациентов с ревматоидным артритом в активной форме, у которых проводившееся ранее лечение базисными противовоспалительными препаратами (БПВП), включая метотрексат, было неэффективным, а также лечение пациентов с тяжелым прогрессирующим ревматоидным артритом в активной форме, которым ранее не проводилось лечение метотрексатом или иными БПВП. Лечение проводят в комбинации с метотрексатом. Комбинированное лечение препаратом Ремикейд и метотрексатом позволяет добиться уменьшения симптомов заболевания, улучшения функционального состояния и замедления прогрессирования повреждения суставов;

— болезнь Крона у взрослых. Лечение пациентов в возрасте 18 лет и старше с болезнью Крона в активной форме, средней или тяжелой степени, в т.ч. с образованием свищей, при неэффективности, непереносимости или при наличии противопоказаний к стандартной терапии, включающей ГКС и/или иммунодепрессанты (при свищевой форме - антибиотики, иммунодепрессанты и дренаж). Лечение препаратом Ремикейд 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 больных;

— болезнь Крона у детей и подростков. Лечение больных 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 и/или иммунодепрессанты. Лечение препаратом Ремикейд способствует уменьшению симптомов заболевания, достижению и поддержанию ремиссии, снижению дозы или отмене ГКС, улучшению качества жизни пациентов;

— язвенный колит у взрослых. Лечение пациентов с язвенным колитом, у которых традиционная терапия была недостаточно эффективна. Лечение препаратом Ремикейд способствует заживлению слизистой оболочки кишечника, уменьшению симптомов заболевания, снижению дозы или отмене ГКС, уменьшению потребности в стационарном лечении, установлению и поддержанию ремиссии, улучшению качества жизни пациентов;

— язвенный колит у детей и подростков. Лечение 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 кортикостероидов, 6-меркаптопурина или азатиоприна, либо при наличии непереносимости или противопоказаний к стандартной терапии;

— анкилозирующий спондилит. Лечение пациентов с анкилозирующим спондилитом с выраженными аксиальными симптомами и лабораторными признаками воспалительной активности, не ответивших на стандартную терапию. Лечение препаратом Ремикейд позволяет достигнуть уменьшения симптомов заболевания и улучшения функциональной активности суставов;

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

— псориаз. Лечение пациентов со среднетяжелым и тяжелым псориазом при недостаточной эффективности, или наличии противопоказаний, или непереносимости стандартной системной терапии, включая циклоспорин, метотрексат или ПУФА-терапию. Лечение препаратом Ремикейд приводит к уменьшению воспалительных явлений в коже и нормализации процесса дифференцировки кератиноцитов.

Относится к болезням:

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

Противопоказания:

— повышенная чувствительность к инфликсимабу, другим мышиным белкам, а также к любому из компонентов препарата;

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

— сердечная недостаточность средней или тяжелой степени (III-IV функциональные классы по NYHA);

— беременность;

— период грудного вскармливания;

— детский и подростковый возраст до 18 лет;

— детский возраст до 6 лет (при болезни Крона и язвенном колите).

Способ применения и дозы:

Введение препарата Ремикейд должно осуществляться под наблюдением врачей, имеющих опыт диагностики и лечения ревматоидного артрита, анкилозирующего спондилита, псориатического артрита, псориаза, воспалительных заболеваний кишечника.

Ремикейд вводят в/в капельно. Инфузии препарата проводятся под контролем врача, обученного обнаруживать инфузионные реакции. При применении препарата Ремикейд следует оптимизировать сопутствующую терапию (кортикостероидами или иммунодепрессантами).

Продолжительность инфузии составляет 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 адреналин, антигистаминные средства, кортикостероиды, ИВЛ). 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 лечении взрослых пациентов, которые хорошо перенесли по меньшей мере 3 первые 2-часовые инфузии препарата Ремикейд (фаза индукции) и находятся на поддерживающей терапии, возможно сокращение продолжительности последующих инфузии до минимального 1-часового введения. Если в последующем при ускоренном введении препарата возникнет инфузионная реакция, то в случае продолжения терапии рекомендован возврат на более медленные инфузии.

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

Лечение ревматоидного артрита

Начальная разовая доза препарата Ремикейд составляет 3 мг/кг. 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 лечения). Лечение препаратом Ремикейд следует проводить одновременно с применением метотрексата.

У большинства пациентов клинический ответ достигается в течение 12 недель. При недостаточном ответе или если эффект от лечения утрачивается в последующем периоде, возможно увеличение дозы препарата Ремикейд с шагом в 1.5 мг/кг, вплоть до 7.5 мг/кг каждые 8 недель, или сокращение интервалов между введениями препарата Ремикейд в дозе 3 мг/кг до 4 недель. При достижении клинического ответа лечение должно быть продолжено в соответствующей дозе и режиме инфузий.

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

***Лечение тяжелой или средней степени тяжести активной формы болезни Крона у* взрослых**

Начальная доза препарата Ремикейд составляет 5 мг/кг, вторая инфузия проводится в той же дозе через 2 недели после первой. При отсутствии эффекта после двух введений дальнейшее применение препарата Ремикейд не представляется целесообразным. Для пациентов, имевших положительный эффект, лечение препаратом Ремикейд можно продолжить, при этом следует выбрать один из двух возможных вариантов лечения:

— препарат вводят в дозе 5 мг/кг через 6 недель после первого введения и затем каждые 8 недель; в поддерживающую фазу лечения некоторым пациентам для достижения эффекта может потребоваться увеличение дозы до 10 мг/кг;

— препарат вводят повторно в дозе 5 мг/кг при рецидиве заболевания.

Несмотря на недостаточность сравнительных данных, ограниченные данные указывают на то, что у некоторых пациентов, у которых наблюдался клинический ответ на терапию препаратом в дозе 5 мг/кг, но впоследствии был утрачен, при увеличении дозы возможен возврат клинического ответа. Следует тщательно оценить возможность продолжения терапии пациентов, у которых отсутствовали признаки терапевтического улучшения после изменения дозы.

Общая продолжительность лечения препаратом Ремикейд определяется лечащим врачом.

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

Начальная доза препарата Ремикейд составляет 5 мг/кг. Затем препарат вводят в той же дозе через 2 недели и 6 недель после первого введения и далее - каждые 8 недель. При отсутствии эффекта от лечения в течение 10 недель дальнейшее применение препарата Ремикейд 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 побочных реакций. Следует тщательно оценить необходимость продолжения лечения при отсутствии дополнительного эффекта от лечения при изменении интервала между инфузиями.

Лечение препаратом Ремикейд следует проводить одновременно с применением иммуномодуляторов - 6-меркаптопурина, азатиоприна или метотрексата.

При наличии ответа на лечение препаратом Ремикейд общая продолжительность лечения определяется лечащим врачом.

Эффективность и безопасность препарата Ремикейд у **детей младше 6 лет** не изучались.

Лечение болезни Крона с образованием свищей у взрослых

Ремикейд вводят в разовой дозе 5 мг/кг, затем введение препарата в той же дозе производят через 2 недели и 6 недель после первого введения. При отсутствии эффекта после введения этих трех доз продолжение лечения препаратом Ремикейд не целесообразно. При наличии эффекта лечение можно продолжить, при этом следует выбрать один из двух возможных вариантов лечения:

— 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 лечения может потребоваться увеличение дозы до 10 мг/кг;

— препарат вводят повторно в той же дозе - при рецидиве заболевания.

Несмотря на недостаточность сравнительных данных, ограниченные данные указывают на то, что у некоторых пациентов, у которых наблюдался клинический ответ на терапию препаратом в дозе 5 мг/кг, но впоследствии был утрачен, при увеличении дозы возможен возврат клинического ответа. Следует тщательно оценить возможность продолжения терапии пациентов, у которых отсутствовали признаки терапевтического улучшения после изменения дозы.

Общая длительность курса лечения препаратом Ремикейд определяется лечащим врачом.

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

Лечение язвенного колита у взрослых

Начальная доза препарата составляет 5 мг/кг. 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 лечения. При наличии ответа на терапию общая длительность лечения препаратом Ремикейд определяется лечащим врачом.

Лечение язвенного колита у детей и подростков от 6 до 17 лет включительно

Начальная доза препарата Ремикейд составляет 5 мг/кг. 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 препарата Ремикейд при отсутствии эффекта в течение 8 недель после первой инфузии.

При наличии ответа на терапию препаратом Ремикейд общая продолжительность лечения определяется лечащим врачом. Эффективность и безопасность препарата Ремикейд у **детей младше 6 лет** не изучалась.

Лечение анкилозирующего спондилита

Начальная доза препарата Ремикейд составляет 5 мг/кг. 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 лечение нецелесообразно.

Лечение псориатического артрита

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

Лечение псориаза

Начальная доза препарата Ремикейд составляет 5 мг/кг. 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 лечение не целесообразно. Общая длительность лечения препаратом Ремикейд определяется лечащим врачом.

Повторное назначение препарата Ремикейд при ревматоидном артрите и болезни Крона

В случае рецидива заболевания Ремикейд 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 применения препарата Ремикейд перед его повторным введением составлял менее 1 года. Эффективность и безопасность повторного введения препарата более чем через 16 недель без применения препарата не изучались.

Повторное назначение препарата Ремикейд при язвенном колите

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

Повторное назначение препарата Ремикейд при анкилозирующем спондилите

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

Повторное назначение препарата Ремикейд при псориатическом артрите

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

Повторное назначение препарата Ремикейд при псориазе

Ограниченный опыт повторного введения одной дозы препарата Ремикейд после 20-недельного интервала позволяет предположить, что лечение может оказаться менее эффективным и сопровождаться более высокой частотой инфузионных реакций (легкой и средней степени тяжести) по сравнению с начальным индукционным режимом.

Ограниченный опыт повторного назначения препарата Ремикейд в режиме индукции после обострения заболевания позволяет предположить, что лечение 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 лечения не рекомендовано повторное назначение препарата Ремикейд в режиме индукции. Возобновление терапии следует проводить в режиме одной инфузии с последующим назначением инфузий в режиме поддерживающей терапии.

Эффективность и безопасность препарата у **пациентов пожилого возраста старше 65 лет** не изучались. Никаких существенных связанных с возрастом различий в распределении и выведении препарата в клинических исследованиях не наблюдалось. Коррекция дозы не требуется.

Эффективность и безопасность препарата у **пациентов с нарушением функции почек и печени** не изучались.

Правила приготовления инфузионного раствора

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

2. Содержимое каждого флакона растворить в 10 мл воды для инъекций, используя шприц с иглой 21 калибра (0.8 мм) или меньшего. Перед введением растворителя с флакона снимают пластиковую крышку и протирают пробку 70% раствором этилового спирта. Иглу шприца вводят во флакон через центр резиновой пробки, струю воды направляют по стенке флакона.

Следует осторожно перемешать раствор вращением флакона до полного растворения лиофилизированного порошка. Избегать продолжительного и колебательного перемешивания.

Не встряхивать. При растворении возможно образование пены, в этом случае раствору следует дать 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. Раствор, в котором присутствуют темные частицы, а также с измененным цветом применению не подлежит.

3. Довести общий объем приготовленной дозы раствора препарата Ремикейд до 250 мл 0.9% раствором натрия хлорида для инъекций. Для этого из стеклянного флакона или инфузионного мешка, содержащего 250 мл 0.9% раствора натрия хлорида, удаляют объем, равный объему приготовленного раствора препарата Ремикейд на воде для инъекций. После этого медленно добавляют ранее приготовленный раствор препарата Ремикейд в бутылку или инфузионный мешок с 0.9% раствором натрия хлорида и осторожно перемешивают. Нельзя вводить препарат

неразведенным!

4. В связи с отсутствием в препарате консерванта введение инфузионного раствора следует начать как можно скорее и не позже 3 ч после его приготовления. Следует использовать только инфузионную систему со встроенным стерильным апирогенным фильтром, обладающим низкой белковосвязывающей активностью (размер пор не более 1.2 мкм).

5. Не следует вводить Ремикейд совместно с какими-либо другими лекарственными средствами через одну инфузионную систему.

6. Инфузионный раствор перед началом введения следует проверить визуально. В случае наличия непрозрачных частиц, посторонних включений и измененного цвета инфузионный раствор не подлежит применению.

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

Побочное действие:

В клинических исследованиях наиболее часто наблюдались инфекции верхних дыхательных путей (25.3% у пациентов, получавших инфликсимаб, по сравнению с 16.5% у пациентов контрольной группы).

Наиболее серьезные побочные реакции, связанные с применением ингибиторов ФНО, о которых сообщалось при применении препарата Ремикейд: реактивация вируса гепатита В, застойная сердечную недостаточность, серьезные инфекции (включая сепсис, оппортунистические инфекции и туберкулез), сывороточная болезнь (реакции гиперчувствительности замедленного типа), гематологические реакции, системная красная волчанка/волчаночноподобный синдром, демиелинизирующий синдром, гепатобилиарные нарушения, лимфома, гепатолиенальная Т-клеточная лимфома, интестинальный или перианальный абсцесс (при болезни Крона) и серьезные инфузионные реакции.

В таблице 1 перечислены побочные реакции (в т.ч. с летальным исходом), наблюдавшиеся в клинических исследованиях, а также в постмаркетинговой практике. Определение частоты побочных реакций: очень часто (≥ 1/10), часто (≥1/100 и <1/10), нечасто (≥1/1000 и <1/100), редко (≥1/10 000 и <1/1000), очень редко (<1/10 000), неизвестно (частота не может быть оценена на основании имеющихся данных). В каждой колонке побочные реакции расположены в порядке убывания серьезности.

Таблица 1. Побочные реакции, выявленные при клинических исследованиях и в пострегистрационный период

Частота реакции	**Характер реакции**
Инфекционные и паразитарные заболевания	
очень часто	вирусная инфекция (в т.ч. грипп, герпес)
часто	бактериальные инфекции (в т.ч. сепсис, целлюлит, абсцесс)
нечасто	туберкулез, грибковые инфекции (в т.ч. кандидоз)
редко	менингит, оппортунистические инфекции (такие как инвазивные грибковые инфекции (пневмоцистоз, 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)	
редко	лимфома, неходжкинская лимфома, болезнь Ходжкина, лейкоз, меланома
неизвестно	гепатолиенальная Т-клеточная лимфома (подростки и молодые люди с болезнью Крона и язвенным колитом), карцинома Меркеля
Со стороны системы кроветворения	
часто	нейтропения, лейкопения, анемия, лимфаденопатия
нечасто	тромбоцитопения, лимфопения, лимфоцитоз
редко	агранулоцитоз, тромботическая тромбоцитопеническая пурпура, панцитопения, гемолитическая анемия, идиопатическая тромбоцитопеническая пурпура
Со стороны иммунной системы	
часто	респираторные аллергические реакции
нечасто	анафилактические реакции, волчаночноподобный синдром, сывороточная болезнь или реакции по типу сывороточной болезни

редко	анафилактический шок, васкулит, реакции по типу саркоидоза
Со стороны психики	
часто	депрессия, бессонница
нечасто	амнезия, беспокойство, спутанность сознания, сонливость, нервозность
редко	апатия
Со стороны нервной системы	
очень часто	головная боль
часто	вертиго, головокружение, гипестезия, парестезия
нечасто	судорожный припадок, невропатия
редко	поперечный миелит, демиелинизирующие заболевания ЦНС (по типу рассеяного склероза, неврита зрительного нерва), демиелинизирующие заболевания периферической нервной системы (синдром Гийена-Барре, хроническая воспалительная демиелинизирующая полиневропатия и мультифокальная моторная невропатия)
Со стороны органа зрения	
часто	конъюнктивит
нечасто	кератит, периорбитальный отек, ячмень
редко	эндофтальмит
неизвестно	транзиторная потеря зрения во время или в течение 2 ч после инфузии
Со стороны сердечно-сосудистой системы	
часто	тахикардия, сердцебиение, артериальная гипотензия, гипертензия, экхимоз, "приливы" (иногда сильные)
нечасто	нарастающая сердечная недостаточность, аритмия, обморок, брадикардия, нарушение периферического кровообращения, тромбофлебит, гематома
редко	циркуляторная недостаточность, цианоз, перикардиальный выпот, петехии, спазм сосудов
неизвестно	ишемия миокарда/инфаркт миокарда во время или в течение 2 ч после инфузии
Со стороны дыхательной системы	
очень часто	инфекция верхних дыхательных путей, синусит
часто	инфекция нижних дыхательных путей (в т.ч. бронхит, пневмония), одышка, носовое кровотечение
нечасто	отек легких, бронхоспазм, плеврит, плевральный выпот
очень редко	интерстициальная болезнь легких (интерстициальный пневмонит/легочный фиброз), быстрое прогрессирование интерстициальной болезни легких
Со стороны пищеварительной системы	
очень часто	боль в животе, тошнота
часто	желудочно-кишечное кровотечение, диарея, диспепсия, желудочно-пищеводный рефлюкс, запор
нечасто	перфорация кишечника, стеноз кишечника, дивертикулит, панкреатит, хейлит
Со стороны печени и желчевыводящих путей	
часто	нарушение функции печени, повышение активности печеночных трансаминаз
нечасто	гепатит, повреждение гепатоцитов, холецистит,
редко	аутоиммунный гепатит, желтуха
очень редко	печеночная недостаточность
Со стороны кожи и подкожных тканей	
часто	псориаз, в т.ч. первично диагностированный и пустулезный (преимущественно ладонно-подошвенная форма), крапивница, сыпь, зуд, повышенная потливость, сухость кожи, грибковый дерматит, алопеция
нечасто	буллезная сыпь, онихомикоз, себорея, фурункулез, розацеа, папиллома кожи, гиперкератоз, нарушение пигментации кожи
очень редко	токсический эпидермальный некролиз, синдром Стивенса-Джонсона, многоформная эритема
Со стороны костно-мышечной системы	
часто	артралгия, миалгия, боль в спине
Со стороны мочевыделительной системы	
часто	инфекция мочевыводящих путей
нечасто	пиелонефрит
Со стороны репродуктивной системы	
нечасто	вагинит
Со стороны организма в целом	
очень часто	инфузионные реакции, боль
часто	боль в груди, утомляемость, лихорадка, озноб
нечасто	замедленное заживление ран

редко	образование гранулематозных очагов
Местные реакции	
часто	реакции в месте инъекции (в т.ч. отек)
Со стороны лабораторных показателей	
нечасто	образование аутоантител
редко	нарушение выработки факторов комплемента

Инфузионные реакции

В качестве таковых при проведении клинических исследований рассматривались любые нежелательные реакции, возникшие во время инфузии или в течение 1 ч после нее. В клинических исследованиях 3 фазы частота развития инфузионных реакций в группе пациентов, получавших Ремикейд, составила около 18% и около 5% - в группе плацебо. В целом частота инфузионных реакций у пациентов, получавших монотерапию инфликсимабом, была выше, чем у пациентов, получавших инфликсимаб одновременно с иммуномодуляторами. Примерно 3% пациентов были вынуждены прекратить терапию в связи с развитием инфузионных реакций, при этом у всех пациентов реакции были обратимыми (после медикаментозной терапии или без нее). Из пациентов, получавших инфликсимаб и перенесших инфузионные реакции в индукционном периоде (по 6 неделю), у 27% в поддерживающем периоде (с 7 до 54 недели) развились повторные реакции. Из пациентов, у которых в индукционном периоде инфузионные реакции зафиксированы не были, у 9% отмечалось развитие данных реакций в поддерживающем периоде.

В клиническом исследовании ASPIRE у пациентов с ревматоидным артритом, перенесших как минимум три 2-часовые инфузии препарата Ремикейд без серьезных инфузионных реакций, допускалось сокращение продолжительности инфузии до не менее 40 мин. В данном исследовании 66% (686 из 1040) пациентов получили, как минимум, 1 инфузию, сокращенную до 90 мин или менее, 44% (454 из 1040) пациентов получили, как минимум, 1 инфузию, сокращенную до 60 мин или менее. У пациентов, получивших, как минимум, 1 сокращенную инфузию инфликсимаба, инфузионные реакции были зарегистрированы в 15% случаев, а серьезные инфузионные реакции - у 0.4% пациентов.

В клиническом исследовании SONIC у пациентов с болезнью Крона, инфузионные реакции были зарегистрированы у 16.6% (27 из 163) пациентов, получавших монотерапию инфликсимабом, у 5% (9 из 179) пациентов, получавших комбинированную терапию инфликсимабом и азатиоприном, у 5.6% (9 из 161), получавших монотерапию азатиоприном. Одна серьезная инфузионная реакция была зарегистрирована (менее 1% пациентов) в группе монотерапии инфликсимабом. В пострегистрационном периоде при применении препарата Ремикейд 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 препарата Ремикейд

Было проведено клиническое исследование у пациентов с псориазом средней или тяжелой степени для оценки эффективности и безопасности долгосрочной поддерживающей терапии по сравнению с индукционным режимом применения препарата Ремикейд (максимум 4 инфузии на 0, 2, 6 и 14 неделях) после обострения заболевания. Пациенты не получали сопутствующую терапию иммунодепрессантами. В группе индукционной терапии серьезные инфузионные реакции развивались у 4% (8 из 219) пациентов, по сравнению с менее 1% (1 из 222) в группе поддерживающей терапии. 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, отец лица и артериальную гипотензию. Во всех случаях, после прекращения терапии препаратом Ремикейд и/или начале другой терапии, признаки и симптомы полностью проходили.

Реакции гиперчувствительности замедленного типа

В клинических исследованиях реакции гиперчувствительности замедленного типа были нечастыми и происходили в течение интервала без введения препарата Ремикейд менее 1 года. В исследованиях псориаза реакции гиперчувствительности замедленного типа 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 гиперчувствительности замедленного типа после интервала без введения препарата Ремикейд недостаточно, однако ограниченные данные клинических исследований предполагают увеличенный риск развития данных реакций при увеличении интервала без введения препарата Ремикейд.

В клиническом исследовании длительностью 1 год, в котором повторно проводили инфузии пациентам с болезнью Крона (ACCENT I), число случаев развития реакций по типу сывороточной болезни составляло 2.4%.

Иммуногенность

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

В клинических исследованиях при однократном и многократном введении инфликсимаба в дозах от 1 до 20 мг/кг антитела к инфликсимабу обнаруживались у 14% пациентов с одновременной терапией любыми иммунодепрессантами и у 24 % без терапии иммунодепрессантами. У 8% пациентов с ревматоидным артритом,

получавших рекомендованные для повторной терапии дозы инфликсимаба одновременно с метотрексатом, обнаруживали антитела к инфликсимабу. У 15% пациентов с псориатическим артритом, которые получали инфузии инфликсимаба в дозе 5 мг/кг с или без одновременного приема метотрексата, обнаруживали антитела к инфликсимабу (у 4% пациентов, получавших метотрексат, и у 26% пациентов, не получавших метотрексат исходно). У пациентов с болезнью Крона, получавших поддерживающую терапию инфликсимабом, антитела к инфликсимабу обнаруживались у 3.3% пациентов, получавших иммунодепрессанты, и у 13.3%, не получавших иммуносупрессанты. Число случаев при эпизодической терапии увеличивалось в 2-3 раза. В связи с ограничениями метода определения антител отрицательный результат не исключал наличия антител к инфликсимабу. У некоторых пациентов, с высоким титром антител, были признаки уменьшения эффективности терапии инфликсимабом. Примерно у 28% пациентов с псориазом, получавших терапию инфликсимабом в поддерживающем режиме без одновременного применения иммуномодуляторов, обнаруживались антитела к инфликсимабу.

Инфекции

Туберкулез, бактериальные инфекции, включая сепсис и пневмонию, инвазивные грибковые, вирусные или другие оппортунистические инфекции наблюдались у пациентов, получавших препарат Ремикейд. Некоторые из этих инфекций закончились летальным исходом, оппортунистические инфекции, о которых сообщалось наиболее часто с уровнем смертности более 5%, включали пневмоцистоз, кандидоз, листериоз и аспергиллез.

В клинических исследованиях 36% пациентов, получавших терапию препаратом Ремикейд, получали дополнительную терапию от инфекций по сравнению с 25% пациентов, получавших плацебо.

В клинических исследованиях ревматоидного артрита число случаев серьезных инфекций, включая пневмонию, было выше в группе пациентов, получавших совместную терапию инфликсимабом и метотрексатом, по сравнению с группой пациентов, получавших только метотрексат, особенно при дозах инфликсимаба 6 мг/кг и более.

В пострегистрационный период серьезными побочными реакциями, о которых сообщалось наиболее часто, были инфекции, в отдельных случаях с летальным исходом. Из всех летальных исходов примерно 50% было связано с инфекционными осложнениями. Сообщалось о случаях развития туберкулеза, включая милиарный туберкулез и туберкулез с внелегочной локализацией, в некоторых случаях с летальным исходом.

Злокачественные новообразования и лимфопролиферативные заболевания

В клинических исследованиях инфликсимаба, в которых терапию получили 5780 пациентов (5474 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).

Случаи злокачественных новообразований, включая лимфому, также сообщались в пострегистрационном периоде.

В клиническом исследовании, включавшем пациентов с ХОБЛ (средней или тяжелой степени), которые курили или являлись бывшими курильщиками, 157 взрослых пациентов получили терапию препаратом Ремикейд в дозах схожих с дозами для терапии ревматоидного артрита и болезни Крона. У 9 из этих пациентов развились злокачественные новообразования, в т.ч. 1 случай лимфомы. Медиана длительности последующего наблюдения составляла 0.8 лет (частота случаев 5.7% (95% ДИ 2.65-10.6%)). Было сообщение об 1 случае злокачественного новообразования в контрольной группе 77 пациентов (медиана длительности последующего наблюдения 0.8 лет, частота 1.3% (95% ДИ 0.03-7%)). Большинство злокачественных новообразований диагностировались в легких или голове и шее.

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

Сердечно-сосудистая недостаточность

Во II фазе клинических исследований препарата Ремикейд у больных с застойной сердечной недостаточностью было отмечено увеличение смертности в связи с нарастанием сердечной недостаточности на фоне терапии препаратом Ремикейд, особенно при применении в повышенной дозе 10 мг/кг (двукратное превышение максимальной рекомендованной терапевтической дозы). В данном исследовании 150 пациентов с застойной сердечной недостаточностью класса III-IV по NYHA (фракция выброса левого желудочка ≤ 35%) получали 3 инфузии препарата Ремикейд 5 мг/кг, 10 мг/кг или плацебо в течение 6 недель. На 38 неделе 9 из 101 пациента, получавших препарат (2 пациента, получавших 5 мг/кг, 7-10 мг/кг) умерло, по сравнению с одной смертью в группе плацебо (49 пациентов).

В постмаркетинговой практике также сообщалось о случаях нарастания сердечной недостаточности на фоне применения препарата Ремикейд 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.

Изменения со стороны печени и желчевыводящих путей

В клинических исследованиях у больных на фоне лечения препаратом Ремикейд наблюдалось слабое или умеренное

повышение активности АЛТ и АСТ без развития выраженного повреждения печени. Наблюдалось повышение АЛТ до уровня, равного или превышающего 5-кратное значение ВГН (таблица 2). Повышение активности аминотрансфераз (АЛТ в большей степени, чем АСТ) отмечалось чаще в группе больных, получавших Ремикейд, чем в контрольной группе. Это отмечалось как в случае применения препарата Ремикейд в качестве монотерапии, так и при его применении в комбинации с другими иммунодепрессантами. В большинстве случаев повышение активности аминотрансфераз было преходящим, однако у небольшого числа пациентов это повышение было более продолжительным. В целом, повышение активности АЛТ и АСТ протекало бессимптомно, при этом уменьшение или возврат к исходному уровню этих показателей происходил независимо от того, продолжалось или прекращалось лечение препаратом Ремикейд, или менялась сопутствующая терапия.

В пострегистрационном периоде имелись очень редкие сообщения о появлении желтухи и гепатита, в некоторых случаях имеющего признаки аутоиммунного гепатита, у пациентов, получавших Ремикейд.

Таблица 2. Соотношение пациентов с повышением активности АЛТ в клинических исследованиях

Количество пациентов[3]		Медиана последующего наблюдения (недели)[4]		≥ 3 ВГН		≥ 5 ВГН	
плацебо	инфликсимаб	плацебо	инфликсимаб	плацебо	иифликсммаб	плацебо	инфликсимаб
Ревматоидный артрит[1]							
375	1087	58.1	58.3	3.2%	3.9%	0.8%	0.9%
Болезнь Крона[2]							
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%
Псориатическийартрит							
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 3 b 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.

Антинуклеарные антитела/антитела к двуспиральной ДНК (дсДНК)

По данным клинических исследований приблизительно у половины от числа пациентов, получавших инфликсимаб, и примерно у 1/5 от числа пациентов, получавших плацебо, не имевших антинуклеарных (антиядерных) антител до терапии, на фоне терапии антинуклеарные антитела стали выявляться. Антитела к нативной дсДНК стали выявляться приблизительно у 17% пациентов, получавших инфликсимаб, и не выявлялись у пациентов, получавших плацебо. При заключительном обследовании у 57% пациентов, получавших инфликсимаб, обнаруживались антитела к дсДНК. Тем не менее, сообщения о развитии волчанки или волчаночноподобного синдрома были нечастыми.

Пациенты детского возраста

Пациенты детского возраста с болезнью Крона

Следующие нежелательные явления отмечались чаще у детей, чем у взрослых пациентов с болезнью Крона (данные исследования REACH): анемия (10.7%), кровь в стуле (9.7%), лейкопения (8,7%), приливы (8.7%), вирусные инфекции (7.8%), нейтропения (6.8%), переломы костей (6.8%), бактериальные инфекции (5.8%), аллергические реакции со стороны дыхательных путей (5.8%).

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.

Иммуногенность

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

Инфекции

Присоединение инфекции отмечено у 56.3% пациентов, рандомизированных в исследовании REACH. В исследовании REACH инфекции чаще встречались у пациентов, получавших инфузии препаратом Ремикейд с интервалом 8 недель, чем у пациентов, получавших инфузии препарата Ремикейд с интервалом 12 недель (73.6% и 38% соответственно). При этом серьезные инфекции были отмечены у 3 пациентов из группы с 8-недельным интервалом терапии и у 4 пациентов из группы с 12-недельным интервалом терапии. Наиболее частыми инфекционными осложнениями были инфекции верхних дыхательных путей и фарингит, наиболее частым серьезным инфекционным осложнением был абсцесс. Было отмечено три случая пневмонии (1 серьезный), 2 случая выявления вируса Herpes zoster (оба несерьезные).

Пациенты детского возраста с язвенным колитом

В целом частота побочных реакций в клиническом исследовании (C0168T72) у пациентов детского возраста с язвенным колитом была сопоставима с частотой в клинических исследованиях (ACT 1 и ACT 2) у взрослых. В исследовании C0168T72 наиболее часто зарегистрированными побочными реакциями были инфекции верхних дыхательных путей, фарингит, боль в животе, лихорадка и головная боль. Наиболее частой побочной реакцией было ухудшение течения язвенного колита, частота которого была выше в группе пациентов, получавших препарат каждые 12 недель по сравнению с режимом каждые 8 недель.

Инфузионные реакции

Зарегистрирована одна или более инфузионная реакция у 8 из 60 пациентов (13.3%), в т.ч. у 4 из 22 пациентов (18.2%) в группе поддерживающей терапии каждые 8 недель и у 3 из 23 (13%) пациентов каждые 12 недель. Серьезных инфузионных реакций зарегистрировано не было, все реакции были легкие или средние по интенсивности.

Иммуногенность

Антитела к инфликсимабу определялись у 4 (7.7%) пациентов до 54 недели.

Инфекции

В исследовании C0168T72 инфекции зарегистрированы у 31 из 60 пациентов (51.7%), при этом парентеральная или пероральная антимикробная терапия потребовалась 22 (36.7%) пациентам. Частота инфекций у пациентов детского возраста с язвенным колитом в исследовании C0168T72 была сопоставима с таковой у пациентов детского возраста с болезнью Крона (исследование REACH), но при этом была несколько выше, чем у взрослых пациентов (исследования ACT 1 и ACT 2). В целом частота инфекций в исследовании C0168T72 в группе поддерживающей терапии каждые 8 недель составляла 59%, в группе поддерживающей терапии каждые 12 недель - 60.9%.

Наиболее часто регистрируемыми побочными реакциями со стороны дыхательной системы были инфекции верхних дыхательных путей (12%) и фарингиты (8%). Серьезные инфекции наблюдались у 12% пациентов, получавших терапию.

В данном исследовании пациентов в возрасте от 12 до 17 лет было больше, чем пациентов в возрасте от 6 до 11 лет (45 из 60 (75%) и 15 из 60 (25%) соответственно). Несмотря на то что, количество пациентов в каждой подгруппе слишком мало, чтобы сделать определенные выводы о влиянии возраста на безопасность, количество случаев серьезных побочных реакций и прекращения терапии в связи с побочными реакциями было больше в группе более молодых пациентов. Несмотря на то, что количество пациентов с инфекциями было также больше в группе более молодых пациентов, количество серьезных инфекций было сопоставимо в обеих группах. В целом количество побочных реакций и инфузионных реакций было сопоставимо в обеих возрастных группах.

Данные пострегистрационного периода

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

Особые группы пациентов

Пациенты пожилого возраста (≥65 лет)

В клинических исследованиях ревматоидного артрита среди пациентов, получавших метотрексат и инфликсимаб, частота серьезных инфекций (11.3%) у пациентов пожилого возраста (≥65 лет) была выше, чем у пациентов младше 65 лет (4.6%). Среди пациентов, получавших только метотрексат, частота серьезных инфекций у пожилых пациентов составляла 5.2%, у пациентов младше 65 лет - 2.7%.

Передозировка:

Однократное введение препарата Ремикейд в дозе 20 мг/кг не вызвало токсического эффекта. Клинических данных о передозировке не имеется.

Применение при беременности и кормлении грудью:

Имеющийся клинический опыт ограничен, и для исключения возможного риска применение инфликсимаба не рекомендуется при беременности.

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

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

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

Инфликсимаб проникает через плацентарный барьер и обнаруживается в сыворотке крови новорожденных в течение 6 месяцев 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 месяцев после последней инфузии инфликсимаба матери при беременности.

Неизвестно, выделяется ли инфликсимаб с грудным молоком у человека и абсобируется ли после приема внутрь. Т.к. иммуноглобулины человека экскретируются с грудным молоком, женщине не следует кормить грудью в течение как минимум 6 месяцев после введения инфликсимаба.

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 метотрексата или других иммуномодуляторов 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.

Кортикостероиды 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.

Особые указания и меры предосторожности:

Инфузионные реакции и реакции гиперчувствительности

Введение инфликсимаба может быть связано с развитием острых инфузионных реакций, включая анафилактический шок и реакции гиперчувствительности замедленного типа.

Острые инфузионные реакции, включая анафилактические, могут развиться во время (в течение нескольких 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 адреналин, антигистаминные средства, гидрокортизон и/или ИВЛ). 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 лечение. 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 эпизодическое лечение, чем у пациентов на поддерживающей терапии. У пациентов, прекративших использование иммуносупрессантов до или во время терапии препаратом Ремикейд, риск образования антител повышен. Антитела к инфликсимабу не всегда могут быть обнаружены в образцах сыворотки. При развитии серьезной реакции необходимо назначить симптоматическое лечение, последующие инфузии препарата Ремикейд проводить не следует. В клинических исследованиях сообщалось о случаях развитии реакций гиперчувствительности замедленного типа. Имеющиеся данные позволяют предположить, что увеличение интервала без введения препарата Ремикейд увеличивает риск развития реакций гиперчувствительности замедленного типа. Пациентам следует сразу же обратиться за медицинской помощью при развитии любой побочной реакции. При возобновлении лечения у пациентов после длительного перерыва следует тщательно наблюдать за признаками и симптомами реакций гиперчувствительности замедленного типа.

Инфекции

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

Следует проявлять осторожность при применении препарата Ремикейд у пациентов с хроническими инфекциями или рецидивирующей инфекцией в анамнезе, в т.ч. получающих сопутствующую терапию иммунодепрессантами. Пациентам следует избегать воздействия возможных факторов риска развития инфекций.

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

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

Пациенты, получающие терапию ингибиторами ФНО, 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 с летальным исходом, оппортунистические инфекции с уровнем смертности более 5%, о которых сообщалось наиболее часто, включали пневмоцистоз, кандидоз, листериоз и аспергиллез.

За пациентами, у которых развилась инфекция во время терапии препаратом Ремикейд, следует тщательно наблюдать и провести полное диагностическое обследование. Применение препарата Ремикейд 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 Ремикейд. Большинство случаев туберкулеза было внелегочными локальными или диссеминироваными.

До начала лечения препаратом Ремикейд 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 пациентов и у пациентов с иммуносупрессией может быть получена ложно-отрицательная туберкулиновая проба.

При диагностировании активного туберкулеза нельзя начинать терапию препаратом Ремикейд.

При подозрении на латентный туберкулез, следует провести консультацию фтизиатра.

Во всех случаях описанных далее, следует тщательно оценить риск/пользу терапии препаратом Ремикейд.

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

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 лечения препаратом Ремикейд.

Следует рассмотреть необходимость использования противотуберкулезной терапии до начала терапии препаратом

Ремикейд у пациентов с активным или латентным туберкулезом, в анамнезе для которых адекватный курс лечения не может быть подтвержден.

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

Инвазивные грибковые инфекции

В группе пациентов, получавших Ремикейд, 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 лечению 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, следует тщательно оценить пользу и риск терапии препаратом Ремикейд до начала лечения этим препаратом.

Свищевая форма болезни Крона

Пациентам с болезнью Крона с острыми гнойными свищами не следует начинать терапию препаратом Ремикейд 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 лечение препаратом Ремикейд, 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 препаратом Ремикейд должна быть прекращена и назначена соответствующая противовирусная терапия.

Нарушения функции печени и желчных путей

В пострегистрационном периоде применения препарата Ремикейд 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 значение ВГН, Ремикейд следует отменить 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 реакций, 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 препарата Ремикейд и анакинры не рекомендуется.

Одновременное применение ингибитора ФНОа и абатацепта

В клинических исследованиях сочетанное применение ингибиторов ФНО и абатацепта было связано с повышенным риском развития инфекций, включая серьезные инфекции, по сравнению с применением только одних ингибиторов ФНО, без усиления клинического эффекта. Одновременное применение препарата Ремикейд и абатацепта 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 другого возможного фармакологического взаимодействия.

Перевод с другого биологического препарата

Следует проявлять осторожность при переводе пациента с одного биологического препарата на другой, т.к.

перекрестная биологическая активность может увеличить риск развития побочных реакций, в т.ч. инфекций.

Вакцинация

В настоящее время не имеется сведений о том, как реагируют на вакцинацию живыми вакцинами или на вторичную передачу инфекции живыми вакцинами пациенты, получающие анти-ФНО терапию. Не рекомендуется применять у таких пациентов живые вакцины.

Аутоиммунные процессы

В редких случаях относительный дефицит ФНОα, вызванный анти-ФНО терапией, может инициировать развитие аутоиммунного процесса. При появлении симптомов волчаночноподобного синдрома на фоне препаратом Ремикейд и при положительных тестах на антитела к двуспиральной ДНК, терапию препаратом Ремикейд следует прекратить.

Неврологические нарушения

Применение ингибиторов ФНО, включая инфликсимаб, в редких случаях сопровождалось появлением или нарастанием клинических и/или рентгенологических симптомов 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 терапии ингибиторами ФНО перед назначением препарата Ремикейд. В случае развития таких заболеваний терапия препаратом Ремикейд должна быть прекращена.

Злокачественные опухоли и лимфопролиферативные нарушения

При проведении клинических исследований с применением ингибиторов ФНО отмечено более частое развитие лимфомы у пациентов, получающих ингибитор ФНО, чем у пациентов контрольной группы. В клинических исследованиях препарата Ремикейд 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 ингибиторы 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 препарата Ремикейд при возможном новом показании - ХОБЛ (тяжелой и средней степени тяжести) - у пациентов-курильщиков (или бывших курильщиков) частота развития новообразований была выше в группе пациентов, получавших Ремикейд, чем в контрольной группе. Следует проявлять осторожность при назначении ингибиторов ФНО 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 ПУФА-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 Ремикейд. 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 препаратом Ремикейд 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 препарата Ремикейд. Риск развития гепатолиенальной лимфомы у пациентов, получающих препарат Ремикейд, не может быть исключен.

Сообщались случаи развития карциномы Меркеля и меланомы у пациентов, получавших ингибиторы 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 препаратом Ремикейд, не установлена, следует тщательно оценить риск и пользу терапии препаратом Ремикейд и принять решение о продолжении или прекращении терапии.

Сердечная недостаточность

Ремикейд следует применять с осторожностью у пациентов с легкой сердечной недостаточностью (I-II класс по NYHA). Пациенты должны находиться под наблюдением, и в случае возникновения новых или ухудшения имеющихся признаков сердечной недостаточности терапия препаратом Ремикейд должна быть прекращена.

Гематологические реакции

Имеются сообщения о панцитопении, лейкопении, нейтропении и тромбоцитопении у пациентов, получающих ингибиторы ФНО, включая Ремикейд. При появлении симптомов дискразии крови (персистирующая лихорадка, кровоподтеки, кровотечения, бледность) всем пациентам требуется немедленное обследование. В случае выраженных гематологических нарушений терапию препаратом Ремикейд должна быть прекращена.

Другие

Данные по безопасности применения препарата Ремикейд у пациентов, у которых было проведено хирургическое вмешательство, в т.ч. артропластика, ограничены. При планировании операций необходимо учитывать длительный $T_{1/2}$ инфликсимаба. При выполнении операций пациентам, получающим терапию препаратом Ремикейд, необходим тщательный мониторинг инфекций и своевременная терапия в случае их возникновения.

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

Особые группы пациентов

Пациенты пожилого возраста (≥65 лет)

Частота серьезных инфекций у пациентов пожилого возраста (≥65 лет) была выше, чем у пациентов младше 65 лет. Часть из этих инфекций привела к летальному исходу. При терапии пожилых пациентов следует особенно тщательно контролировать риск развития инфекций.

Пациенты детского возраста

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

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

В ходе пострегистрационных исследований сообщались случаи образования *злокачественных опухолей*, некоторые с летальным исходом, среди детей, подростков, совершеннолетних молодых людей (в возрасте до 22 лет), которые получали ингибиторы ФНО (начало терапии в возрасте ≤18 лет), включая Ремикейд. 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 препаратом Ремикейд зарегистрированы у пациентов с болезнью Крона или язвенным колитом, большинство из них встречалось 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 препарата Ремикейд. Риск развития гепатолиенальной лимфомы у пациентов, получающих препарат Ремикейд, не может быть исключен.

Лечение препаратом Ремикейд **детей и подростков в возрасте до 17 лет** включительно с ревматоидным артритом, анкилозирующим спондилитом, псориатическим артритом или псориазом, а также лечение **детей в возрасте до 6 лет** с болезнью Крона или язвенным колитом не изучено. До получения данных о безопасности и эффективности препарата Ремикейд применять препарат по этим показаниям в соответствующих возрастных группах не следует

Влияние на способность к вождению автотранспорта и управлению механизмами

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

При нарушениях функции печени

Пациенты с признаками нарушения функции печени должны быть обследованы на предмет выявления поражения печени. В случае появления желтухи или повышения активности АЛТ до уровня, превышающего 5-кратное значение

ВГН, следует отменить Ремикейд и провести тщательное исследование возникшего нарушения.

Хронические носители вируса гепатита В должны соответственным образом обследоваться перед применением Ремикейда и тщательно наблюдаться во время лечения на предмет возможного обострения гепатита В.

Применение в детском возрасте

Противопоказан в детском и подростковом возрасте до 18 лет, в детском возрасте до 6 лет (при болезни Крона).

Условия хранения:

Препарат следует хранить в недоступном для детей месте при температуре от 2° до 8°С; не замораживать. Срок годности – 3 года.

Препарат следует транспортировать при температуре от 2° до 8°С. Допускается транспортировка при температуре до 25°С в течение не более 48 ч.

Неиспользованная часть инфузионного раствора подлежит уничтожению.

Условия отпуска в аптеке:

По рецепту.

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