

І Н С Т Р У К Ц І Я
для медичного застосування препарату
РЕМИКЕЙД
REMICADE

Загальна характеристика:

міжнародна назва: інфліксимаб;

основні фізико-хімічні властивості: порошок – тверде тіло білого кольору, без ознак розчинення, вільне від сторонніх включень;

склад: 1 флакон містить 100 мг інфліксимабу;

допоміжні речовини: натрію фосфату одноосновного моногідрат, натрію фосфату двоосновного дигідрат, сахароза, полісорбат-80.

Форма випуску. Порошок ліофілізований для приготування концентрату для приготування розчину для внутрішньовенного введення.

Фармакотерапевтична група. Імуносупресанти. Селективні імуносупресивні засоби. Код АТС L04A A12.

Фармакологічні властивості. *Фармакодинаміка.* Інфліксимаб являє собою гібридні мишино-людські (IgG1) моноклональні антитіла, що з високою афінністю зв'язують як розчинні, так і трансмембранні форми фактора некрозу пухлини \square (TNF \square), який відіграє важливу роль у розвитку аутоімунних і запальних захворювань. Інфліксимаб швидко утворює стабільні комплекси з людським TNF \square , при цьому відбувається зниження біоактивності TNF \square . Інфліксимаб діє специфічно відносно TNF \square і не здатний нейтралізувати лімфотоксин \square (TNF β).

Фармакокінетика. Одноразові внутрішньовенні інфузії по 1, 3, 5, 10 або 20 мг/кг маси тіла дали пропорційне дозі збільшення максимальної сироваткової концентрації (C_{max}). Об'єм розподілу у стійкому стані (V_d) не залежав від введеної дози та показав, що інфліксимаб розподіляється переважно в межах судин. Залежності фармакокінетики від часу не виявлено. Шляхи елімінації для інфліксимабу не визначені. Значної різниці у фармакокінетиці серед пацієнтів у межах різних демографічних, вагових груп або серед пацієнтів з порушенням печінкової чи ниркової функції не спостерігалось. Після одноразового введення у дітей та дорослих, хворих на хворобу Крона, не було виявлено особливих відмінностей у фармакокінетиці препарату.

При введенні одноразової рекомендованої дози 3, 5 і 10 мг/кг середні фармакологічні параметри, виведені для інфліксимабу, включали C_{max} – 77, 118 та 277 мкг/мл, V_d – 3,0 літри та термінальний період напівжиття 8-9,5 дня. У більшості пацієнтів після введення цієї дози інфліксимабу у сироватці виявлявся щонайменше протягом 8 тижнів.

При 3-разовому введенні дози інфліксимабу відзначалася легка кумуляція препарату в сироватці після 2-ї дози, яка в подальшому не мала клінічного значення. У більшості пацієнтів із фістульною формою хвороби Крона інфліксимаб після введення доз визначався в сироватці протягом 12 тижнів (в інтервалі 4 – 28 тижнів).

Показання для застосування.

- ***Ревматоїдний артрит в активній формі за відсутності достатнього ефекту від терапії метотрексатом або ревматоїдний артрит в активній формі без попередньої терапії метотрексатом*** для:

- зменшення ознак і симптомів захворювання,
- попередження структурного ушкодження суглобів (ерозії та зменшення міжсуглобової щілини),
- покращання функціонального стану.

Ремикейд відноситься до протиревматичної терапії, що контролює хворобу (DCART).

- ***Анкілозуючий спондиліт в активній формі*** для:

- зменшення ознак і симптомів захворювання,
- покращання функціонального стану.

- ***Псоріатичний артрит в активній формі*** для:

- зменшення ознак і симптомів артриту (включаючи уповільнення структурних пошкоджень суглобів за даними рентгенологічного дослідження),
- покращання функціонального стану,
- зменшення симптомів псоріазу за індексом PASI (як індекс, який комплексно оцінює симптоми захворювання відносно площі поверхні тіла).

Інструкцію завантажено з сайту www.dovgolit.com

- **Псоріаз у дорослих пацієнтів з тяжким бляшковим псоріазом, яким необхідна системна терапія, та у пацієнтів із середньотяжким перебігом захворювання, в яких фототерапія виявилася недостатньо ефективною, або за наявності протипоказань до її проведення,** для:

- o зменшення ознак і симптомів захворювання,
- o покращання якості життя.

- **Хвороба Крона (середньої тяжкості та тяжка) у дітей та дорослих, що не піддається лікуванню традиційною терапією,** для:

- o зменшення ознак і симптомів захворювання,
- o досягнення та підтримання клінічної ремісії,
- o загоювання слизових оболонок у дорослих,
- o покращання якості життя.

Ремикейд дає можливість зменшити або відмінити застосування кортикостероїдів.

- **Хвороба Крона з утворенням фістул у дорослих пацієнтів** для:

- o зменшення кількості кишково-шкірних та ректовагінальних фістул, що дренируються (тобто сприяння закриттю фістул), та підтримання досягнутого ефекту закриття фістул,
- o зменшення ознак та симптомів захворювання,
- o покращання якості життя.

- **Виразковий коліт в активній формі при недостатній ефективності традиційної терапії** для:

- o зменшення ознак і симптомів захворювання,
- o індукції та підтримання клінічної ремісії,
- o індукції загоєння слизової оболонки,
- o покращання якості життя,
- o зменшення або припинення застосування кортикостероїдів,
- o зменшення кількості госпіталізацій з приводу виразкового коліту.

Спосіб застосування та дози. Лікування повинно проводитися під контролем лікарів із досвідом діагностики та лікування захворювань, при яких застосовується Ремикейд .

Ремикейд® вводиться внутрішньовенно й застосовується у дорослих пацієнтів (≥ 18 років) при всіх описаних вище показаннях та у дітей від 6 років при хворобі Крона.

Після введення Ремикейду пацієнт повинен залишатися під наглядом лікаря щонайменше 1 годину для своєчасного виявлення можливих побічних ефектів.

Разова доза Ремикейду для лікування ревматоїдного артриту становить 3 мг/кг маси тіла. Препарат вводять за схемою на 0-2-6-му тижні і потім з інтервалом 8 тижнів. Для оптимізації клінічної відповіді доза Ремикейду може поступово бути збільшена до 10 мг/кг маси тіла, або застосуватися доза 3 мг/кг маси тіла з інтервалом 4 тижні. Ремикейд слід застосовувати одночасно із застосуванням метотрексату.

Терапевтичний ефект, згідно існуючим даними, зазвичай досягається протягом 12 тижнів лікування. Якщо пацієнт має неадекватну клінічну відповідь або втратив її після цього періоду – дозу Ремикейду® можна збільшити, як описано вище. Після досягнення адекватної клінічної відповіді лікування продовжують із застосуванням підібраної дози або частоти введення.

Слід переглянути необхідність продовження лікування у пацієнтів, у яких протягом перших 12 тижнів терапії (або після зміни дози) не спостерігається покращання стану.

Для лікування анкілозуючого спондиліту разова доза Ремикейду становить 5 мг/кг маси тіла. Препарат вводять за схемою на 0-2-6-му тижні і потім з інтервалом 6-8 тижнів.

Для лікування псоріатичного артриту разова доза Ремикейду становить 5 мг/кг маси тіла. Препарат вводять за схемою на 0-2-6-му тижні і потім з інтервалом 8 тижнів. Ремикейд® можна застосовувати у комбінації з метотрексатом або як монотерапію у пацієнтів, які не переносять лікування метотрексатом або мають протипоказання до його застосування.

Для лікування псоріазу препарат вводять у дозі 5 мг/кг маси тіла за схемою на 0-2-6-му тижні і далі з інтервалом 8 тижнів.

Для тяжкої та середньої тяжкості хвороби Крона (у дорослих) рекомендовано одноразове введення в дозі 5 мг/кг маси тіла у режимі 0-2-6-й тиждень і далі підтримуюча терапія з інтервалом 8 тижнів. При недостатній клінічній відповіді на підтримуючу терапію доза може бути підвищена до 10 мг/кг маси тіла.

Альтернативною схемою є введення початкової дози 5 мг/кг маси тіла з подальшим введенням підтримуючих доз 5 мг/кг маси тіла при повторній появі ознак або симптомів захворювання. Однак дані щодо повторного застосування препарату в інтервалі більше 16 тижнів обмежені.

Для лікування хвороби Крона з утворенням фістул (у дорослих) препарат вводять у дозі 5 мг/кг маси тіла

за схемою на 0–2 6-му тижні. Якщо після введення цих 3 доз не отримують позитивного клінічного ефекту, терапію Ремікейдом припиняють.

Тактика продовження лікування:

додаткові інфузії 5 мг/кг маси тіла кожні 8 тижнів або

повторне призначення Ремікейду, якщо ознаки або симптоми захворювання виникають знову – 5 мг/кг маси тіла кожні 8 тижнів.

При хворобі Крона досвід щодо повторного застосування Ремікейду, якщо ознаки або симптоми захворювання виникають знову, обмежений та недостатньо порівняльних даних щодо переваг/ризиків альтернативної стратегії для продовження лікування.

Для тяжкої та середньої тяжкості хвороби Крона у дітей рекомендовано одноразове введення в дозі 5 мг/кг маси тіла у режимі 0-2-6-й тиждень і далі підтримуюча терапія з інтервалом 8 тижнів. При недостатній клінічній відповіді може бути прийнято рішення щодо підвищення дози до 10 мг/кг маси тіла. Ремікейд® слід застосовувати одночасно з імуномодуляторами, включаючи 6-меркаптопурин, азатіоприн або метотрексат.

Для лікування виразкового коліту препарат вводять у дозі 5 мг/кг маси тіла за схемою на 0-2-6-му тижні і далі з інтервалом 8 тижнів. Для деяких пацієнтів доза може бути підвищена до 10 мг/кг маси тіла для підтримання клінічної відповіді та ремісії.

Повторне застосування Ремікейду – при хворобі Крона та ревматоїдному артриті. У випадку рецидиву захворювання Ремікейд може бути повторно застосований у період до 16 тижнів після його останнього введення. Повторне застосування альтернативних інфліксимабу формул через 2 – 4 роки без застосування препарату після першого курсу супроводжувалося розвитком алергічних реакцій уповільненого типу у 10 з 41 пацієнта, хворого на хворобу Крона (за даними клінічних випробувань). Ризик розвитку цих реакцій в інтервалі від 16 тижнів до 2 років невідомий. Тому повторне проведення лікування після 16-тижневого періоду без застосування препарату не рекомендується.

Повторне застосування Ремікейду – при виразковому коліті. На даний час невідомі дані, які підтверджують інші схеми застосування, крім введення препарату кожні 8 тижнів.

Повторне застосування при анкілозуючому спондиліті. На даний час невідомі дані, які підтверджують інші схеми застосування, крім введення препарату кожні 6-8 тижнів.

Повторне застосування при псоріазі та псоріатичному артриті. На даний час невідомі дані, які підтверджують інші схеми застосування, крім введення препарату кожні 8 тижнів.

Спосіб введення. Препарат вводять внутрішньовенно щонайменше 2 години, зі швидкістю не більше 2 мл/хв. Тривалість інфузії може бути збільшена для зниження ризику інфузійних реакцій, особливо, якщо подібні реакції виникали раніше.

Пацієнтам із ревматоїдним артритом, які добре перенесли три перші інфузії Ремікейду® тривалістю 2 години, наступні інфузії можна проводити тривалістю не менше 1 години.

Для введення застосовується інфузійна система з вміщеним стерильним апірогенним фільтром, що має низьку білковозв'язуючу активність (розмір пор 1,2 мкм або менше).

Приготування інфузійного розчину.

1. Розрахуйте дозу, необхідну кількість флаконів Ремікейду (кожен флакон містить 100 мг інфліксимабу) та об'єм розчиненого препарату.

2. Вміст кожного флакона розчинити в 10 мл води для ін'єкцій, використовуючи шприц з голкою 21-го калібру (0,8 мм) або меншого. Перед введенням розчинника з флакона знімають пластикову кришку і протирають пробку 70 % спиртом. Голку шприца вводять у флакон через центр гумової пробки, струмінь води спрямовують по стінці флакона. Не використовуйте флакон за відсутності у ньому вакууму. Обережно перемішайте розчин ротацією флакона до розчинення ліофілізованого порошку. Уникайте тривалого та енергійного збовтування. НЕ СТРУШУВАТИ. При розчиненні може утворитися піна. Розчин повинен постояти протягом 5 хвилин. Отриманий розчин повинен бути безбарвним або слабого жовтого кольору та опалесцюючим. У ньому може бути присутня невелика кількість нижніх напівпрозорих часток, оскільки інфліксимаб є білком. Розчин, в якому присутні непрозорі частки, а також розчин зі зміненим кольором, використанню не підлягає.

3. Довести загальний об'єм приготованої дози розчину Ремікейду до 250 мл 0,9 % розчином натрію хлориду для ін'єкцій. Для цього із скляного флакона чи інфузійного мішечка, що містить 250 мл 0,9 % розчину натрію хлориду, видаляють об'єм, що дорівнює об'єму приготованого розчину Ремікейду (на воді для ін'єкцій). Після цього повільно додають приготований раніше розчин Ремікейду у флакон чи інфузійний мішечок з 0,9 % розчином натрію хлориду та обережно перемішують.

4. У зв'язку з тим, що в препараті відсутній консервант, введення інфузійного розчину треба розпочинати якнайшвидше і не пізніше, ніж через 3 години після його розчинення та розведення. Якщо розчинення та

розведення проводились у суворих асептичних умовах, розчин може бути застосований протягом 24 годин при збереженні його при температурі 2-8°C. Не зберігайте для подальшого застосування невикористаний залишок препарату.

5. Не слід вводити Ремікейд разом з іншими лікарськими засобами через одну інфузійну систему.
6. Інфузійний розчин перед початком введення повинен бути візуально перевірений. У випадку наявності непрозорих часток, сторонніх включень і зміненого кольору він не підлягає застосуванню.
7. Невикористана частина інфузійного розчину подальшому використанню не підлягає.

Побічна дія. При клінічних дослідженнях інфліксимабу побічні ефекти виявлялись у 60 % пацієнтів, які отримували препарат, та у 40 % пацієнтів, які отримували плацебо.

У таблиці наведені ймовірні побічні ефекти як часті (частота 1:100, 1:10), не часті (1:1 000, 1:100), так і такі, що зустрічалися рідко (1:10 000, 1:1 000). Частота побічних реакцій встановлювалася при порівнянні даних при застосуванні плацебо. Більша частина з них перебігала в легкій та середньо-тяжкій формі. Найбільш частими побічними реакціями були реакції, пов'язані з інфузією. Найбільш частою причиною переривання лікування були реакції, пов'язані з інфузією: задишка, кропивниця, головний біль.

Небажані явища, виявлені при клінічних дослідженнях

	Частота реакції	Характер реакції
Розлади механізмів опірності організму	Часто Не часто	Вірусна інфекція (грип, герпес). Абсцес, целюліт, моніліаз, септична бактеріальна інфекція, туберкульоз, грибова інфекція, ячмінь.
Доброякісні, злоякісні та неспецифічні пухлини	Рідко	Лімфома
Кров та лімфатична система	Не часто	Анемія, лейкопенія, лімфоаденопатія, лімфоцитоз, лімфопенія, нейтропенія, тромбоцитопенія.
Імунні розлади	Часто Не часто	Реакції, що нагадують сироваткову хворобу. Вовчакоподібний синдром, алергічні реакції з боку респіраторного тракту, анафілактичні реакції.
Психічні розлади	Не часто	Депресія, сплутаність свідомості, неспокій, амнезія, апатія, нервозність, сонливість, безсоння.
Розлади нервової системи	Часто Не часто Рідко	Головний біль, запаморочення. Загострення демієлінізуючих захворювань (розсіяний склероз). Менінгіт.
Розлади зору	Не часто	Кон'юнктивіт, ендoftальміт, кератокон'юнктивіт, періорбітальний набряк.
Серцеві розлади	Не часто Рідко	Сінкопе, брадикардія, відчуття серцебиття, ціаноз, аритмія, погіршення перебігу серцевої недостатності* Тахікардія.
Судинні розлади	Часто Не часто Рідко	Припливи. Екхімоз/гематома, відчуття жару, гіпертензія, гіпотензія, петехії, тромбоз, спазм судин, порушення периферичного кровообігу. Недостатність кровообігу.
Розлади респіраторної системи та середостіння	Часто Не часто Рідко	Інфекції верхніх дихальних шляхів, бронхіти та пневмонії, задишка, синусити. Носові кровотечі, бронхоспазм, плеврит, набряк легенів. Плевральний випіт.
Шлунково-кишкові розлади	Часто Не часто Рідко	Нудота, діарея, біль у животі, диспепсія. Запор, шлунково-стравохідний рефлюкс, хейліт, дивертикуліт. Перфорація кишечника, стеноз кишечника, шлунково-кишкова кровотеча.

Розлади жовчовидільної системи	Не часто Рідко	Порушення функції печінки, холецистит. Гепатит.
Дерматологічні розлади	Часто Не часто	Висип, свербіж, уртикарії, пітливість, сухість шкіри. Грибковий дерматит/оніхомікоз, екзема/себорея, бульозний висип, фурункульоз, гіперкератоз, розацеа, бородавки, порушення пігментації шкіри, алопеція.
Розлади скелетно-м'язової та сполучної тканин	Не часто	Міалгія, артралгія, біль у спині.
Розлади сечовидільної системи	Не часто	Інфекції сечовивідних шляхів, пієлонефрит.
Розлади репродуктивної системи	Не часто	Вагініт.
Організм у цілому	Часто Не часто Рідко	Стомлюваність, біль у грудях, реакції, пов'язані з інфузією, пропасниця. Реакції в місці ін'єкції, набряк, больовий синдром, озноб, уповільнене загоювання ран. Гранулематозні ураження.
Лабораторні дослідження	Часто Не часто	Підвищення рівня печінкових трансаміназ. Утворення антитіл, зміни фактора комплементу.

**Дані, отримані в ранній фазі досліджень препарату у пацієнтів із застійною серцевою недостатністю.*

Постмаркетингове спостереження. Оскільки повідомлення про небажані явища надходять спонтанно і невідома вибірка пацієнтів, не завжди можливо встановити статистично достовірну частоту виникнення побічних реакцій або причинний зв'язок з прийомом препарату.

У постмаркетинговій практиці серед серйозних небажаних явищ переважали інфекції, в деяких випадках фатальні. Туберкульоз (у тому числі міліарний туберкульоз і туберкульоз позалегенової локалізації), протозойні інфекції, та інші опортуністичні інфекції, наприклад, спричинені атипівими мікобактеріями, пневмоцистна пневмонія, гістоплазмоз, кокцидіодомікоз, криптококоз, аспергильоз, лістеріоз, кандидоз і сальмонельоз виникли рідко (1:1 000) або дуже рідко (1:10 000). Крім того, рідко (1:1 000) або дуже рідко (1:10 000) повідомлялось про розвиток демієлінізуючих уражень центральної нервової системи (таких як розсіяний склероз та ретробульбарний неврит), демієлінізуючих уражень центральної нервової системи (таких як розсіяний склероз та ретробульбарний неврит), демієлінізуючих уражень периферійної нервової системи (таких як синдром Гійєна-Барє, хронічна запальна демієлінізуюча полінейропатія, та багатогнищева моторна нейропатія), нейропатій, відчуття затерпlosti чи поколювання, судом, поперечного мієліту, панцитопенії, гемолітичної анемії, ідіопатичної тромбоцитопенічної пурпури, тромботичної тромбоцитичної пурпури, синдрому Стивенса-Джонсона, токсичного епідермального некролізу, мультиформної еритеми, агранулоцитозу, пошкодження гепатоцитів, реактивації гепатиту В, жовтухи, аутоімунного гепатиту, печінкової недостатності, панкреатиту, анафілактичного шоку, васкуліту, псоріазу (включаючи вперше виявлений та пустульозний псоріаз, головним чином долонно-підшовної локалізації), перикардального випоту, гепатолієнальної Т-клітинної лімфоми (здебільшого у підлітків та молодих людей з хворобою Крона та виразковим колітом), злоякісних утворень у дітей, та лейкемії.

Також повідомлялось про надзвичайно рідкісні випадки короткочасної втрати зору та міокардиальної ішемії/інфаркту міокарда, які траплялися на протязі або в межах 2 годин після інфузії інфліксимабу.

Крім того, рідко спостерігалися інтерстиціальні захворювання легень (включаючи легеневий фіброз/інтерстиціальний пневмоніт). Дуже рідко деякі з цих випадків характеризувалися швидко прогресуючим перебігом.

Інфузійні реакції. Інфузійними реакціями у клінічних дослідженнях були названі будь-які небажані явища, які виникали під час інфузії або протягом 1-2 годин після інфузії. У клінічних дослідженнях близько 20 % пацієнтів, які отримували інфліксимаб, відчували інфузійні реакції порівняно з майже 10 % пацієнтів, які отримували плацебо. Приблизно 3 % пацієнтів припинили лікування через інфузійні реакції, однак у всіх пацієнтів стан поліпшувався за допомогою медикаментозної терапії або без неї.

У постмаркетинговому дослідженні спостерігалися надзвичайно рідкісні випадки короткочасної втрати зору та міокардиальної ішемії/інфаркту міокарда, які траплялися протягом або у межах 2 годин після інфузії

Ремикейдом®.

Інфузійні реакції після повторного застосування Ремикейду— Під час клінічних досліджень у пацієнтів з ревматоїдним артритом, хворобою Крона та псоріазом повторне застосування Ремикейду після періоду нелікування препаратом призводило до більш високої частоти виникнення інфузійних реакцій порівняно з регулярним підтримуючим режимом лікування.

Під час клінічних досліджень у пацієнтів з псоріазом середнього та важкого ступеня тяжкості для оцінки ефективності та безпеки тривалої підтримуючої терапії порівняно з повторним застосуванням циклу індукційної терапії Ремикейду, 4 % (8/219) пацієнтів у групі епізодичної терапії відчували серйозні інфузійні реакції порівняно з <1 % (1/222) у групі підтримуючої терапії. Пацієнти, які брали участь у цьому дослідженні, не отримували жодного супутнього лікування імунодепресантами. У цьому дослідженні епізодична терапія визначалася як повторне застосування циклу індукційної терапії (максимум чотири інфузії на 0, 2, 6 та 14 тижнях) Ремикейду під час спалаху захворювання після періоду нелікування. У цьому дослідженні більшість серйозних інфузійних реакцій виникали під час другої інфузії на 2-му тижні. Симптоми включали (але не обмежувалися) задишку, кропив'янку, набряк обличчя та гіпотензію. У всіх випадках лікування Ремикейдом припинялося та/або призначалася інша терапія до повного усунення ознак та симптомів.

Реакції підвищеної чутливості уповільненого типу. У клінічному дослідженні із 41 пацієнта при повторному лікуванні Ремикейдом через 2-4 роки після періоду нелікування препаратом 10 пацієнтів відчували небажані явища, які проявлялися через 3-12 днів після інфузії. У 6-ти із цих пацієнтів небажані явища вважалися серйозними. Ознаки та симптоми включали міалгію та/або артралгію з лихоманкою та/або висипом. У деяких пацієнтів також розвивалася свербіж, набряк обличчя, губ, кистей, дисфагія, кропив'янка, запалення глотки та/або головний біль. Клінічних даних недостатньо для визначення, чи виникають ці реакції через різноманітні препарати, які приймали дані пацієнти у цьому дослідженні. У всіх випадках ознаки та симптоми у пацієнтів суттєво покращувались або вирішувалися при відповідному лікуванні. Відсутні дані щодо частоти виникнення цих явищ після 1-2 років нелікування Ремикейдом. Ці явища рідко спостерігались у клінічних дослідженнях та при постмаркетинговому спостереженні з інтервалами повторного лікування до 1 року. У III фазі дослідження пацієнтів з псоріазом у 1 % з них розвивалися симптоми артралгії, міалгії, лихоманки та висипу на ранньому етапі курсу лікування після інфузій інфліксімабу.

Антитіла. У деяких пацієнтів можуть утворюватися антитіла до інфліксімабу, що підвищує частоту інфузійних реакцій (приблизно у 2-3 рази). Одночасне застосування імунодепресантів знижує утворення антитіл та зменшує частоту інфузійних реакцій.

У клінічних дослідженнях при одноразових та багаторазових дозах інфліксімабу в діапазоні 1-20 мг/кг, антитіла до інфліксімабу були виявлені приблизно у 14 % пацієнтів, які приймали імунодепресант, та приблизно у 24 % пацієнтів, які не приймали імунодепресанти. У пацієнтів з ревматоїдним артритом, які отримували рекомендовані повторні курси терапії інфліксімабу з метотрексатом, приблизно у 8 % пацієнтів виявлені антитіла до інфліксімабу. Серед пацієнтів з хворобою Крона, які отримували підтримуючу терапію, антитіла до інфліксімабу виявлені у 6-13 %. Частота утворення антитіл до інфліксімабу була в 2-3 рази вищою у пацієнтів, які отримували лікування епізодично. У зв'язку з обмеженими можливостями методики визначення негативний результат не виключав наявності антитіл до інфліксімабу. У деяких пацієнтів з високими титрами антитіл до інфліксімабу відзначалися ознаки зниженої ефективності лікування. У III фазі дослідження антитіла визначалися приблизно у 20 % пацієнтів з псоріазом після проведення індукційної терапії інфліксімабом та подальшої підтримуючої терапії з 8-тижневим інтервалом без супутньої терапії імунодепресантами.

Інфекції. У клінічних дослідженнях у 35 % пацієнтів, які приймали Ремикейд®, виникали інфекції порівняно з 22 % пацієнтів, які отримували плацебо. Про серйозні інфекції, такі як пневмонія, повідомлялось у 5 % пацієнтів з обох груп, які приймали Ремикейд® та отримували плацебо. У III фазі дослідження після 24 тижнів спостереження 1 % пацієнтів з псоріазом, які отримували інфліксімаб, порівняно з 0 % пацієнтів, які отримували плацебо, хворіли серйозними інфекційними захворюваннями.

Злоякісні новоутворення та лімфопроліферативні захворювання. У клінічних дослідженнях Ремикейду® у пацієнтів спостерігалися випадки проявлення або рецидиву злоякісних новоутворень. Частота розвитку лімфоми у пацієнтів, яким проводилося лікування Ремикейдом®, була вищою, ніж очікувана частота розвитку цього захворювання у населення в цілому. Пацієнти з хворобою Крона або ревматоїдним артритом, особливо пацієнти з високоактивною формою хвороби та/або тривалим застосуванням імунодепресивної терапії схильні до більш високого ризику (в декілька разів) розвитку лімфоми порівняно з населенням у цілому, навіть при відсутності TNF-блокуючої терапії. Частота інших форм злоякісних новоутворень (не лімфоми) не перевищувала, а в контрольній групі пацієнтів була нижчою за очікувану частоту у населення в цілому. В експериментальному клінічному дослідженні, яке включало пацієнтів-курців або курців у минулому з середньою або важкою формою хронічного обструктивного захворювання легенів (ХОЗЛ), частота розвитку

новоутворень була вищою у групі пацієнтів, які отримували Ремикейд®, порівняно з контрольною групою пацієнтів. Потенційна роль TNF-блокуючої терапії у розвитку зляжисних новоутворень невідома.

Серцева недостатність. У II фазі клінічних досліджень у пацієнтів з серцево-судинною недостатністю середнього або важкого ступеня, спостерігалася підвищення смертності у зв'язку з погіршенням серцево-судинної недостатності на фоні терапії Ремикейдом®, особливо при застосуванні підвищеної дози 10 мг/кг. У постмаркетинговій практиці також повідомлялося про випадки погіршення серцево-судинної недостатності на фоні прийому Ремикейда® при наявності або відсутності додаткових факторів. Крім того, були рідкісні повідомлення про вперше виявлену серцево-судинну недостатність, у тому числі у пацієнтів, які не мали раніше захворювань серцево-судинної системи. Деякі з цих пацієнтів були у віці до 50 років.

Антядерні антитіла (ANA)/Антитіла до двоспіральної ДНК (dsDNA). За даними клінічних досліджень, приблизно у половини пацієнтів, які отримували інфліксимаб (порівняно з приблизно 1/5 пацієнтів, які отримували плацебо) та які не мали антядерних антитіл (ANA) до лікування, спостерігалася поява антядерних антитіл на фоні лікування. Антитіла до двоспіральної ДНК (анти-dsDNA) почали виявлятися приблизно у 17 % пацієнтів, які отримували Ремикейд® (порівняно з 0 % у пацієнтів, які отримували плацебо). При заключному обстеженні у 57 % пацієнтів, які отримували інфліксимаб, були виявлені антитіла до двоспіральної ДНК.

Повідомлення про розвиток вовчакоподібного синдрому залишаються нечастими.

Зміни з боку гепатобіліарної системи. У постмаркетинговій практиці спостерігалися дуже рідкісні випадки розвитку жовтяниці та гепатиту, у деяких випадках з ознаками аутоімунного гепатиту у пацієнтів, які отримували Ремикейд®. Причинно-послідовний зв'язок між розвитком цих випадків та лікуванням Ремикейдом® не встановлений.

У клінічних дослідженнях у пацієнтів на фоні лікування Ремикейдом® спостерігалася слабе або помірне підвищення рівнів АЛТ та АСТ без розвитку тяжкого ушкодження печінки. Підвищення АЛТ спостерігалася ≥ 5 разів від верхньої межі норми. Підвищення рівня амінотрансфераз (АЛТ частіше, ніж АСТ) спостерігалася частіше у групі пацієнтів, які отримували Ремикейд®, ніж у контрольній групі. Це відзначалося як у випадку застосування Ремикейду® в якості монотерапії, так і при його застосуванні у комбінації з іншими імунодепресантами. У більшості випадків підвищення рівня амінотрансфераз було короточасним, однак у невеликої кількості пацієнтів це підвищення було більш тривалим. У цілому підвищення рівнів АЛТ та АСТ проходило безсимптомно, при цьому зменшення або повернення до початкового рівня цих показників відбувався незалежно від того, тривало або припинялося лікування Ремикейдом®, або змінювалася супутня терапія.

Діти.

Побічні реакції у дітей із ювенільним ревматоїдним артритом (ЮРА). Безпека та ефективність застосування Ремикейд у дітей віком 4-17 років із ЮРА була оцінена у багатоцентровому, рандомізованому, плацебо-контрольованому, подвійному сліпому дослідженні тривалістю 14 тижнів, із наступним подовженням до 44 тижнів (подвійний сліпий контроль, активне лікування).

Інфузійні реакції. Реакцій, пов'язаних із інфузією, спостерігалася значно менше у групі дітей, які застосовували Ремикейд® у дозі 6 мг/кг (17,5 %) порівняно з групою дітей, які лікувалися Ремикейдом у дозі 3 мг/кг (35 %), причому у 4 пацієнтів (з 60) з цієї групи розвинулись серйозні реакції на введення препарату та у 3 - можлива анафілактична реакція. У групі дітей, які застосовували Ремикейд® у дозі 6 мг/кг, серйозні реакції на введення препарату спостерігалися у 2 пацієнтів (з 57), в одного з яких - можлива анафілактична реакція. У двох пацієнтів із 6, в яких спостерігалися серйозні інфузійні реакції, тривалість інфузії інфліксимабу становила менше 2 годин.

Антитіла. Антитіла до інфліксимабу вироблялись у 37,7 % пацієнтів з ЮРА, які застосовували Ремикейд у дозі 3 мг/кг, порівняно з 12,2 % пацієнтів, які застосовували 6 мг/кг. Титри антитіл були значно вищими при застосуванні дози 3 мг/кг, ніж 6 мг/кг.

Інфекції. Інфекції виникали у 68,3 % дітей з ЮРА, які отримували інфліксимаб в дозі 3 мг/кг у комбінації з метотрексатом протягом 52 тижнів, у 64,9 % дітей з ЮРА, які отримували інфліксимаб в дозі 6 мг/кг у комбінації з метотрексатом протягом 38 тижнів та у 46,7 % дітей з ЮРА, які отримували плацебо в комбінації з метотрексатом протягом 14 тижнів. Найбільш частими небажаними явищами були інфекції верхнього респіраторного тракту (у т.ч. фарингіт), із серйозних - пневмонія. Інші інфекції - вітряна віспа у 1 пацієнта та herpes zoster у 1 пацієнта.

Побічні реакції у дітей з хворобою Крона. Зазвичай побічні ефекти у дітей з хворобою Крона, які отримували інфліксимаб, були порівняні за частотою та характером побічних ефектів у дорослих пацієнтів з хворобою Крона. При клінічних випробуваннях небажані явища, які частіше виникали у дітей порівняно з дорослими пацієнтами з хворобою Крона, й які отримували такий самий режим лікування були анемія (10,7 %), наявність крові у калі (9,7 %), лейкопенія (8,7 %), гіперемія (8,7 %), вірусна інфекція (7,8 %), нейтропенія (6,8 %), переломи кісток (6,8 %), бактеріальна інфекція (5,8 %) та алергічні реакції з боку дихальної системи

(5,8 %).

Під час клінічних випробувань повідомлялося про розвиток інфекцій у 56,3 % дітей та у 50,3% дорослих пацієнтів з хворобою Крона. Інфекції частіше зустрічались у дітей, які отримували препарат з інтервалом 8 тижнів, ніж у дітей, які отримували препарат з інтервалом 12 тижнів (73.6% та 38%, відповідно). При цьому серйозні інфекції були відмічені у 3 пацієнтів із групи з 8-тижневим інтервалом лікування та у 4 пацієнтів із групи з 12-тижневим інтервалом лікування. Найбільш частішими інфекційними ускладненнями були інфекції верхніх дихальних шляхів та фарингіт, найбільш частішим серйозним інфекційним ускладненням був абсцес. Пневмонія розвивалась у 2 пацієнтів із групи з 8-тижневим інтервалом лікування та у 1 пацієнта із групи з 12-тижневим інтервалом лікування. Herpes zoster виявлен у 2 пацієнтів із групи з 8-тижневим інтервалом лікування.

У 17,5 % рандомізованих при клінічному випробуванні пацієнтів були випадки однієї або більше інфузійних реакцій, причому 17 % та 18 % серед пацієнтів на 8-му та 12-му тижнях підтримуючої терапії, відповідно. Серйозних інфузійних реакцій відмічено не було, у 2 пацієнтів спостерігалися анафілактичні реакції, які не мали серйозного характеру.

Антитіла до інфліксимабу утворювалися у 3 % дітей.

У постмаркетинговому дослідженні у дітей частіше повідомлялося про розвиток серйозних інфекцій (іноді фатальних), включаючи опортуністичні інфекції та туберкульоз; інфузійні реакції та реакції гіперчутливості. Також відзначені спонтанні побічні ефекти серйозного характеру, які включали випадки злоякісних новоутворень, транзиторних змін активності печінкових ферментів, вовчакоподібного синдрому та появу антитіл. Також зафіксовано розвиток рідкісного типу гепатолієнальної Т-клітинної лімфоми у пацієнтів з хворобою Крона та виразковим колітом, які отримували лікування Ремікейдом®, переважно у підлітків та молодих людей чоловічої статі.

Протипоказання. Абсолютним протипоказанням є наявність в анамнезі реакцій підвищеної чутливості до інфліксимабу, до мишиного білка, а також до будь-яких неактивних компонентів препарату.

Ремікейд протипоказаний хворим з тяжкими інфекціями, такими як туберкульоз, сепсис, абсцеси та опортуністичні інфекції.

Препарат протипоказаний пацієнтам із серцевою недостатністю середнього та тяжкого ступеня тяжкості (NYHA III/IV).

Передозування. Одноразові дози до 20 мг/кг маси тіла не спричиняли прямих токсичних ефектів.

Лікування: у випадку передозування рекомендується спостереження за пацієнтом з метою виявлення симптомів побічних реакцій, при яких негайно повинна бути призначена відповідна симптоматична терапія.

Особливості застосування. Пацієнтам, які приймають Ремікейд®, слід ознайомитися з інструкцією для медичного застосування та звернути особливу увагу на карту попередження пацієнта, що знаходиться в кінці даного розділу.

Інфузійні реакції та гіперчутливість. Ремікейд може спричинювати розвиток гострих реакцій, що пов'язані з інфузією, та алергічних реакцій уповільненого типу. Термін розвитку цих реакцій різний. Тому за всіма пацієнтами, які отримують Ремікейд®, слід спостерігати протягом, щонайменше, 1 години після інфузії. Для мінімізації частоти виникнення реакцій підвищеної чутливості, включаючи інфузійні реакції та реакції, які нагадують сироваткову хворобу, Ремікейд слід застосовувати в якості індукційної терапії на 0, 2, 6 тижні та в подальшому в якості регулярної підтримуючої терапії.

Гострі реакції, пов'язані з інфузією, можуть розвиватися негайно або протягом кількох годин після введення. У випадку виникнення гострої інфузійної реакції введення препарату слід негайно перервати. Деякі з цих явищ були описані як анафілаксія. Медикаменти (наприклад, антигістаміні препарати, кортикостероїди, адреналін та/або парацетамол), апарат для штучної вентиляції легень та інші необхідні матеріали для екстреного лікування цих реакцій повинні бути наготові для негайного застосування. Для попередження деяких цих реакцій (слабких або транзиторних) хворому перед початком інфузії може бути введений один з антигістаміних препаратів, гідрокортизон та/або парацетамол.

У деяких хворих можуть утворюватись антитіла до інфліксимабу, що підвищує частоту інфузійних реакцій, невелика частина яких – серйозні алергійні реакції. У пацієнтів з хворобою Крона відзначався зв'язок між утворенням антитіл до інфліксимабу та зменшенням тривалості клінічного ефекту від лікування. Одночасне застосування імуносупресорів знижує утворення антитіл та зменшує частоту інфузійних реакцій. Ефект від одночасного застосування імуносупресорів був більш виражений у пацієнтів, які лікувались епізодично, ніж при підтримуючій терапії. Пацієнти, які не отримують імуносупресори під час терапії Ремікейдом, мають потенційно більший ризик утворення антитіл. Ці антитіла не завжди виявляються в сироватці крові. При

розвитку тяжких реакцій повинна бути призначена симптоматична терапія, а застосування Ремікейду - припинено.

Реакції підвищеної чутливості уповільненого типу в одному з клінічних досліджень спостерігалися з високою частотою (25 %) при хворобі Крона при повторному лікуванні через 2-4 роки після останнього введення Ремікейду. Вони характеризувалися розвитком міалгії та/або артралгії з пропасницею та/або висипом протягом 12 діб від початку повторної терапії. У деяких хворих також розвивалися свербіж, набряк обличчя, губ, кистей, дисфагія, кропивниця, запалення глотки та/або головний біль. Ці прояви іноді описували як такі, що подібні до сироваткової хвороби. Пацієнти повинні бути попереджені про те, що при розвитку зазначених симптомів вони повинні звернутися до лікаря. Пацієнти, яким призначається повторне лікування після тривалого періоду, повинні бути під постійним наглядом через можливість виникнення реакцій гіперчутливості уповільненого типу.

Інфузійні реакції після повторного застосування Ремікейду. Під час клінічних досліджень у пацієнтів з псоріазом введення трьох повторних доз інфліксимабу після періоду нелікування призвели до більш частого виникнення серйозних інфузійних реакцій під час повторної терапії, ніж це спостерігалося у дослідженнях пацієнтів з ревматоїдним артритом, псоріазом та хворобою Крона, в яких після періоду відсутності фармакотерапії проводилася регулярна підтримуюча терапія без повторної індукційної терапії. У випадку, коли підтримуючу терапію інфліксимабом пацієнтам з псоріазом перервали, слід повторно розпочати застосування препарату у вигляді разової дози з послідовною підтримуючою терапією. У цілому необхідно ретельно аналізувати співвідношення ризику та користі повторного застосування Ремікейду після періоду відсутності лікування, особливо в якості повторної індукційної терапії на 0, 2 та 6 тижнях.

Інфекції. Фактор некрозу пухлини альфа (TNF α) є медіатором запалення та модулятором клітинного імунітету. Експериментальні дані свідчать про необхідність TNF α у боротьбі з внутрішньоклітинними інфекціями. Клінічний досвід виявив порушення імунної відповіді проти інфекції у деяких пацієнтів, які отримували інфліксимаб. Слід з обережністю застосовувати Ремікейд при лікуванні пацієнтів з хронічними або рекурентними інфекціями в анамнезі.

Під час лікування інфліксимабом відзначались випадки опортуністичних інфекцій, в тому числі туберкульозу, вірусних інфекцій, інвазивних грибкових інфекцій та інших інфекцій, таких як сепсис та пневмонія. Для пацієнтів, які мешкали або подорожували в регіонах, де інвазивні грибкові інфекції, такі як гістоплазмоз, кокцидіодомікоз або бластомікоз є ендемічними, слід ретельно вивчити співвідношення ризику та користі початку терапії Ремікейдом.

До початку терапії Ремікейдом пацієнти повинні бути ретельно обстежені для виключення туберкульозу, у тому числі латентного. Обстеження повинно включати в себе детальний анамнез, у тому числі відомості про захворювання на туберкульоз у минулому, про можливі контакти з хворими на туберкульоз та про попередню та/або супутню імуносупресивну терапію. Обов'язковим є проведення всім пацієнтам до початку терапії шкірного туберкулінового тесту і рентгенографії грудної клітки. Слід враховувати, що у тяжких хворих і в імуноскомпрометованих пацієнтів може бути отримана псевдонегативна туберкулінова проба. Пацієнти з маніфестними інфекціями та/або абсцесами повинні бути проліковані до початку терапії Ремікейдом. Лікування не повинно проводитись, якщо діагностується активний туберкульоз. У випадку латентного туберкульозу перед початком терапії Ремікейдом необхідно провести специфічне протитуберкульозне лікування. Специфічне протитуберкульозне лікування перед початком терапії Ремікейдом рекомендується проводити також при латентному або активному туберкульозі в анамнезі, якщо немає підтвердження про проведений повний та адекватний курс протитуберкульозного лікування. Хворі повинні спостерігатися лікарем під час та після терапії Ремікейдом для виключення інфекцій, в т. ч. міліарного туберкульозу.

Слід зважити необхідність застосування протитуберкульозної терапії перед початком терапії Ремікейдом® у пацієнтів, які мають декілька факторів ризику щодо розвитку туберкульозної інфекції, але в яких отриманий негативний результат тесту на латентний туберкульоз. Рішення про

початок протитуберкульозної терапії у таких пацієнтів приймають після консультації з фтизіатром та оцінки ризику розвитку латентного туберкульозу та безпеки протитуберкульозного лікування.

Пригнічення TNF α може маскувати симптоми інфекції, наприклад лихоманку. Лікування Ремікейдом слід перервати у випадку розвитку у пацієнта тяжкої інфекції або сепсису. Оскільки елімінація інфліксимабу може відбуватися протягом 6 місяців, хворий весь цей час повинен знаходитись під наглядом лікаря.

У пацієнтів з хворобою Крона з утворенням фістул при гострому нагноєнні фістул терапія Ремікейдом не повинна розпочинатися до виключення або ліквідації джерела інфекції, у тому числі абсцесу.

Безпека хірургічних втручань під час терапії Ремікейдом вивчена недостатньо. Пацієнти, які потребують хірургічного втручання, повинні бути обстежені для виключення інфекції та вжиття відповідних заходів.

Всі пацієнти повинні бути попереджені про необхідність консультації лікаря при появі ознак/симптомів, що нагадують туберкульоз (наприклад, постійний кашель, зменшення маси тіла, субфебрилітет) під час або після

лікування Ремікейдом .

Одночасне застосування інгібітора TNF α та анакінри. Спостерігалися серйозні інфекції та нейтропенія під час клінічних випробовувань при супутньому застосуванні анакінри (рекомбінантної неглікозильованої форми антагоніста рецептора інтерлейкіну-1) та етанерсепту (інгібітора TNF α), що не мало терапевтичних переваг у порівнянні з монотерапією етанерсептом. Виходячи з характеру побічних явищ, що спостерігалися під час комбінованого лікування етанерсептом і анакінрою, подібна токсичність може бути наслідком комбінації анакінри й іншого інгібітора TNF α . Тому комбінація Ремікейду та анакінри не рекомендується.

Одночасне застосування інгібітору TNF α та абатацепту. Під час клінічних випробовувань супутнє застосування TNF-блокуючих агентів та абатацепту асоціювалося з підвищенням ризику виникнення інфекцій включаючи серйозні інфекції, порівняно з монотерапією TNF-блокуючих агентів, без підвищення клінічної користі. Через характер прояву побічних дій, які спостерігалися під час комбінованого застосування TNF-блокуючих агентів та абатацепту, одночасне лікування інфліксимабом та абатацептом не рекомендується.

Перехід з одного біологічного базисного препарату, який модифікує перебіг ревматичного захворювання на інший. Під час переходу з одного біологічного препарату на інший спостереження за пацієнтами має тривати щодо ознак інфекції.

Гематологічні реакції. Повідомлялося про випадки панцитопенії, лейкопенії, нейтропенії та тромбоцитопенії у пацієнтів, які отримували TNF-блокатори, включаючи Ремікейд®. Пацієнти з наявними або попередньо існуючими проявами цитопеній під час лікування Ремікейдом® мають перебувати під пильним наглядом.

Вакцинація. Немає даних щодо безпеки та ефективності вакцинації живими вакцинами або вторинної передачі інфекції живими вакцинами пацієнтів, які отримують анти-TNF терапію. Тому рекомендовано утримуватись від одночасної вакцинації живими вакцинами.

Аутоімунні процеси. Відносний дефіцит TNF α , спричинений анти-TNF-терапією, може ініціювати розвиток аутоімунного процесу у генетично схильних хворих. Якщо у хворого виникають симптоми, що нагадують вовчаковий синдром, і разом з цим будуть виявлятися антитіла до двоспиральної ДНК, лікування треба припинити.

Неврологічні ефекти. При застосуванні інфліксимабу та інших інгібіторів TNF α відзначались поодинокі випадки ретробульбарного невриту, судом, появи або загострення клінічних симптомів та/або радіографічних ознак демієлінізуючих уражень центральної нервової системи, включаючи розсіяний склероз та демієлінізуючі ураження периферійної нервової системи, включаючи синдром Гийєна-Барє. Рекомендується ретельна оцінка переваг/ризиків лікування Ремікейдом пацієнтів попередньо існуючими або наявними демієлінізуючими розладами.

Лімфоми. В контрольованих клінічних дослідженнях TNF-блокуючих агентів, більшість випадків розвитку лімфоми спостерігалися серед пацієнтів, які отримували TNF блокатор, ніж серед пацієнтів контрольної групи. Під час клінічних випробовувань із застосуванням Ремікейду® у пацієнтів із ревматоїдним артритом, хворобою Крона, псоріатичним артритом, анкілозуючим спондилітом і виразковим колітом випадки розвитку лімфоми у пацієнтів, які отримували Ремікейд®, спостерігалися частіше порівняно з загальнопопуляційним рівнем, проте, частота виникнення була рідкою. Пацієнти з хворобою Крона або ревматоїдним артритом, особливо пацієнти з високою активністю хвороби та/або пацієнти, які постійно приймають імуносупресивну терапію, можуть знаходитися у групі підвищеного ризику (в декілька разів порівняно з загальною популяцією) з розвитку лімфоми, навіть за відсутності TNF-блокуючої терапії.

В контролюючих клінічних дослідженнях TNF-блокуючих агентів, більшість випадків розвитку інших форм злоякісних новоутворень (не лімфоми) спостерігалось серед пацієнтів, які отримували TNF блокатор, ніж серед пацієнтів контрольної групи. Випадки розвитку не лімфоми у пацієнтів, які отримували Ремікейд®, спостерігались з такою самою частотою, як і у загально популяційного рівня, однак, випадки розвитку не лімфоми серед пацієнтів контрольної групи були рідшими, ніж очікувалося.

В клінічному дослідженні з оцінки застосування Ремікейду® у пацієнтів з хронічним обструктивним захворюванням легень (ХОЗЛ) середнього та тяжкого ступеня повідомлялось про більшу кількість випадків злоякісних новоутворень у групі пацієнтів, які отримували Ремікейд®, порівняно з пацієнтами з контрольної групи. Всі пацієнти, за даними анамнезу, були «запеклими» курцями.

Потенційне значення TNF-блокуючої терапії у розвитку злоякісних новоутворень невідоме. Тому слід з обережністю приймати рішення щодо застосування TNF-блокуючої терапії у пацієнтів із анамнезом злоякісного новоутворення або при вирішенні продовжувати терапію у пацієнтів, в яких розвилось злоякісне новоутворення.

Злоякісні новоутворення у дітей: У постмаркетинговому спостереженні повідомлялося про випадки злоякісних новоутворень, деякі з яких були фатальними, у дітей, підлітків та молодих людей (до 22 років), які приймали блокатори ФНП (терапію було розпочато у пацієнтів до 18 років), включаючи Ремікейд® для

лікування ювенільного ревматоїдного артриту (ЮРА), хвороби Крона або інших станів. Приблизно половину випадків склали лімфоми. Інша половина випадків була пов'язана з різноманітними іншими злоякісними новоутвореннями та не відносилися до тих, які зазвичай спостерігалися у дітей та підлітків. Більшість пацієнтів приймали супутні імуносупресанти, такі як метотрексат, азатиоприн або 6-меркаптопурин. Роль блокаторів ФНП у розвитку злоякісних новоутворень у дітей та підлітків залишається нез'ясованою.

Гепатолієнальна Т-клітинна лімфома. У постмаркетинговій практиці рідко повідомлялося про розвиток гепатолієнальної Т-клітинної лімфоми у пацієнтів, які лікувалися TNF-блокуючими агентами, включаючи Ремикейд®. Цей рідкісний тип Т-клітинної лімфоми характеризується дуже агресивним перебігом та зазвичай є фатальним. Всі випадки, пов'язані із застосуванням Ремикейда®, виникали у пацієнтів з хворобою Крона або виразковим колітом, у більшості випадків у підлітків та молодих людей чоловічої статі. Всі ці пацієнти отримували лікування азатиоприном або 6-меркаптопурином у комбінації з Ремикейдом® або безпосередньо до лікування Ремикейдом®. Випадки розвитку гепатолієнальної Т-клітинної лімфоми відмічалися також у пацієнтів із хворобою Крона та виразковим колітом, які застосовували азатиоприн або 6-меркаптопурин та не застосовували Ремикейд®. Перед початком або продовженням терапії Ремикейдом® у пацієнтів з хронічною запальною хворобою кишечника та у пацієнтів, які отримують імунодепресанти, такі як азатиоприн або 6-меркаптопурин, необхідно ретельно оцінити продовження терапії імунодепресантами через потенційні ризики супутньої терапії. Жодного випадку розвитку гепатолієнальної Т-клітинної лімфоми не було зафіксовано у пацієнтів, які лікувалися тільки Ремикейдом®. Причинний зв'язок між розвитком гепатолієнальної Т-клітинної лімфоми та терапією Ремикейдом® залишається нез'ясованим.

Лейкемія: У постмаркетинговій практиці застосування блокатора ФНП при лікуванні ревматоїдного артриту або інших показань, повідомлялося про випадки гострої або хронічної лейкемії. Навіть за відсутності лікування блокатором ФНП, пацієнти, які хворі на ревматоїдний артрит можуть входити до категорії підвищеного ризику щодо розвитку лейкемії у порівнянні (приблизно в 2 рази) з загальною категорією населення.

Серцева недостатність. Ремикейд з обережністю слід застосовувати для лікування пацієнтів із серцевою недостатністю легкого ступеня (NYHA I/II).

Зміни з боку гепатобіліарної системи. У постмаркетинговій практиці спостерігалися дуже рідкі випадки розвитку жовтяниці та неінфекційного гепатиту, іноді з ознаками аутоімунного гепатиту. Мали місце поодинокі випадки печінкової недостатності, що спричинило трансплантацію печінки або смерть. Причинний зв'язок між застосуванням Ремикейду® та розвитком цих явищ не був встановлений. Пацієнтів із симптомами або ознаками печінкової дисфункції слід оглядати на предмет ураження печінки. Якщо рівень білірубіну та/або рівень АЛТ підвищиться в ≥ 5 разів від верхньої межі норми, застосування Ремикейду® слід припинити і провести ретельний аналіз виявлених змін. Як і при застосуванні інших імуносупресивних засобів, при застосуванні Ремикейду® у пацієнтів, які є хронічними носіями цього вірусу (наприклад HBsAg-позитивні), відбувалася реактивація гепатиту В. Тому слід належним чином оцінювати та спостерігати за хронічними носіями вірусу гепатиту В перед початком та протягом лікування Ремикейдом®.

Застосування для лікування хворих літнього віку. Не було виявлено істотних відмінностей у фармакокінетиці препарату в осіб літнього віку (65-80 років) з ревматоїдним артритом. Спеціальні дослідження щодо лікування Ремикейдом осіб літнього віку з хворобою Крона не проводились. Також не проводились дослідження у пацієнтів із супутнім захворюванням печінки або нирок.

Застосування в педіатричній практиці. Ремикейд® застосовується для зменшення ознак та симптомів захворювання, для індукції та підтримання клінічної ремісії у дітей з середньої тяжкості або тяжкою хворобою Крона в активній формі. Слід мати на увазі, що всі пацієнти дитячого віку у III фазі клінічних випробувань потребували постійної дози 6-меркаптопурину, або азатиоприну, або метотрексату. У дітей від 11 до 17 років з хворобою Крона було проведено фармакокінетичне дослідження. Значних відмінностей у фармакокінетиці при одноразовому введенні препарату у дітей та дорослих з хворобою Крона не виявлено.

Застосування Ремикейду® у дітей до 6 років з хворобою Крона не досліджувалося.

Безпека та ефективність застосування Ремикейду® у пацієнтів з ювенільним ревматоїдним артритом не встановлена.

Вагітність і лактація. Невідомо, чи може Ремикейд завдати шкоди плоду при застосуванні його вагітною, тому не рекомендується призначати Ремикейд вагітним без крайньої потреби. Слід уникати вагітності, використовуючи відповідні засоби контрацепції протягом лікування та не менше 6 місяців після останньої інфузії Ремикейду®.

Невідомо, чи екскретується інфліксимаб з молоком людини. Тому рекомендовано припинити годування груддю під час та після лікування Ремикейдом®. Годування груддю дозволяється не раніше, ніж через 6 місяців після закінчення лікування (беручи до уваги важливість терапії для матері).

Вплив на здатність керувати транспортом і складною технікою. Досліджень щодо впливу на здатність

керувати транспортом і складною технікою не проводилось. Пацієнти повинні утримуватися від керування транспортом та іншими механізмами, якщо під час лікування Ремікейдом® відчувають стомленість.

КАРТА ПОПЕРЕДЖЕННЯ ПАЦІЄНТА

<p>Ремікейд® Карта попередження пацієнта Ця карта попередження містить важливу для безпеки інформацію, яка необхідна Вам для безпечної терапії Ремікейд®ом. Покажіть цю карту будь-якому лікарю, що має відношення до Вашого лікування. Інфекції Ремікейд® підвищує ризик зараження інфекціями. Інфекції можуть більш швидко прогресувати і мати більш тяжкий перебіг. Це стосується і туберкульозу (ТБ). <i>Перед початком терапії Ремікейд®ом</i> Ви не повинні застосовувати Ремікейд®, якщо у Вас тяжка інфекція. Ви повинні бути обстежені на туберкульоз. Дуже важливо, щоб Ви розповіли лікарю, якщо коли-небудь хворіли на ТБ або були в тісному контакті з хворими на ТБ. Будь ласка, вкажіть нижче дані останнього обстеження на ТБ: Проба Манту: _____ Рентгенографія грудної клітки: _____</p> <p><i>Під час терапії Ремікейд®ом</i> Якщо у Вас виникли симптоми можливої інфекції, такі як постійний кашель, зменшення маси тіла або апатія, негайно зверніться до лікаря.</p>	<p>Серцева недостатність <i>Перед початком терапії Ремікейд®ом</i> Ви не повинні застосовувати Ремікейд®, якщо у Вас тяжка або середньої тяжкості серцева недостатність. <i>Під час терапії Ремікейд®ом</i> Якщо у Вас виникли симптоми серцевої недостатності (утруднене дихання або набряки ніг), негайно зверніться до лікаря. Дати терапії Ремікейд®ом: Перша інфузія: _____ Наступні інфузії: _____ _____ _____ _____ Зверніться до лікаря щодо отримання подальшої інформації з приводу застосування Ремікейд®у. Будь ласка, перевірте, чи маєте Ви перелік усіх Ваших інших препаратів при кожному візиті до медичного закладу. ПІБ пацієнта: _____ ПІБ лікаря: _____ _____ Телефон лікаря: _____ Зберігайте цю карту 6 місяців після останньої дози Ремікейд®у, оскільки протягом тривалого часу існує імовірність виникнення побічних ефектів.</p>
---	--

Взаємодія з іншими лікарськими засобами. У хворих на ревматоїдний артрит та хворобу Крона одночасне застосування метотрексату та інших імуномодуляторів знижує утворення антитіл до інфліксимабу. Інформація щодо можливого впливу або впливу інших імуносупресивних препаратів на фармакокінетику інфліксимабу відсутня.

Одночасне застосування Ремікейду® з анакінрою або абатацептом: комбіноване застосування Ремікейду® та анакінри або абатацепту не рекомендується.

При проведенні інфузій змішувати розчин Ремікейду з іншими препаратами не дозволяється.

Умови та термін зберігання. Зберігати в недоступному для дітей місці при температурі 2-8°C. Не заморожувати. Термін придатності – 3 роки. Не застосовувати препарат після закінчення терміну зберігання, зазначеного на упаковці.

Умови відпуску. За рецептом.

Упаковка. 20 мл флакон, вміщений в картонну коробку.

ЗАТВЕРДЖЕНО Сторінка 13 з 13. Видаєник: Державний експертний центр МОЗ України
Виробник. Завод: Сентокор Б.В., Нідерланди. Дистриб'ютор: Шерінг-Плау Сентрал Іст АГ, Швейцарія.

Адреса. Centocor B.V., Einsteinweg 101, 2333 CB Leiden, the Netherlands.