

ОБЩАЯ ХАРАКТЕРИСТИКА ЛЕКАРСТВЕННОГО ПРЕПАРАТА**1. НАИМЕНОВАНИЕ ЛЕКАРСТВЕННОГО ПРЕПАРАТА**

Инфликсимаб, 100 мг, лиофилизат для приготовления концентрата для приготовления раствора для инфузий.

2. КАЧЕСТВЕННЫЙ И КОЛИЧЕСТВЕННЫЙ СОСТАВ

Действующее вещество: инфликсимаб*.

Каждый флакон содержит 100 мг инфликсимаба.

После восстановления препарата каждый мл раствора содержит 10 мг инфликсимаба.

*Инфликсимаб представляет собой химерное мышино-человеческое моноклональное антитело. Получено с помощью технологии рекомбинантной ДНК.

Вспомогательные вещества, наличие которых надо учитывать в составе лекарственного препарата: натрия гидрофосфата дигидрат и натрия дигидрофосфата дигидрат (см. раздел 4.4).

Полный перечень вспомогательных веществ приведен в разделе 6.1.

3. ЛЕКАРСТВЕННАЯ ФОРМА

Ллиофилизат для приготовления концентрата для приготовления раствора для инфузий.

Ллиофилизат в виде плотной массы белого цвета без признаков расплавления, не содержащей посторонних включений.

4. КЛИНИЧЕСКИЕ ДАННЫЕ**4.1. Показания к применению**

Препарат Инфликсимаб показан к применению у взрослых в возрасте от 18 лет по следующим показаниям:

- 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 инфликсимабом и метотрексатом позволяет добиться уменьшения симптомов заболевания, улучшения функционального состояния и замедления прогрессирования повреждения суставов.

- Болезнь Крона. Лечение пациентов с болезнью Крона в активной форме, средней или тяжелой степени, в том числе с образованием свищей, при неэффективности, непереносимости или наличии противопоказаний к стандартной терапии, включающей глюкокортикостероиды и/или иммунодепрессанты (при свищевой форме - антибиотики, иммунодепрессанты и дренаж). Лечение инфликсимабом способствует уменьшению симптомов заболевания, достижению и поддержанию ремиссии, заживлению слизистых оболочек и закрытию свищей, уменьшению числа свищей, снижению дозы или отмене глюкокортикостероидов, улучшению качества жизни пациентов.
- Язвенный колит. Лечение пациентов с язвенным колитом, у которых традиционная терапия была недостаточно эффективна. Лечение инфликсимабом способствует заживлению слизистой оболочки кишечника, уменьшению симптомов заболевания, снижению дозы или отмене глюкокортикостероидов, уменьшению потребности в стационарном лечении, установлению и поддержанию ремиссии, улучшению качества жизни пациентов.
- Анкилозирующий спондилит. Лечение пациентов с анкилозирующим спондилитом с выраженными аксиальными симптомами и лабораторными признаками воспалительной активности, не ответивших на стандартную терапию. Лечение препаратом Инфликсимаб 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. Препарат Инфликсимаб применяется в комбинации с метотрексатом или в виде монотерапии в случаях непереносимости или наличия противопоказаний к метотрексату. Лечение инфликсимабом 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 недостаточном ответе, или наличии противопоказаний, или непереносимости стандартной системной терапии, включая циклоспорин, метотрексат или ПУВА-терапию. Лечение инфликсимабом приводит к уменьшению воспалительных явлений в коже и нормализации процесса дифференцировки кератиноцитов.

Препарат Инфликсимаб показан к применению у детей в возрасте от 6 до 17 лет по следующим показаниям:

- Болезнь Крона. Лечение пациентов с болезнью Крона в активной форме, средней или тяжелой степени, при неэффективности, непереносимости или наличии противопоказаний к стандартной терапии, включающей глюкокортикостероиды и/или иммунодепрессанты. Лечение инфликсимабом способствует уменьшению симптомов заболевания, достижению и поддержанию ремиссии, снижению дозы или отмене глюкокортикостероидов, улучшению качества жизни пациентов.
- Язвенный колит. Лечение пациентов с язвенным колитом средней или тяжелой степени тяжести с недостаточным ответом на стандартную терапию с применением глюкокортикостероидов, 6-меркаптопурина или азатиоприна, либо при наличии непереносимости или противопоказаний к стандартной терапии.

4.2. Режим дозирования и способ применения

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

Препарат Инфликсимаб вводят внутривенно. Инфузии препарата должны проводиться под контролем врача, обученного выявлять инфузионные реакции.

При применении препарата Инфликсимаб сопутствующая терапия (глюкокортикостероидами или иммунодепрессантами) должна быть оптимизирована.

Режим дозирования

Взрослые

Ревматоидный артрит

Первоначальная разовая доза препарата Инфликсимаб составляет 3 мг/кг внутривенно. 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 Инфликсимаб 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 Инфликсимаб с шагом в 1,5 мг/кг, вплоть до 7,5 мг/кг каждые 8 недель, или сокращение интервалов между введениями препарата Инфликсимаб в дозе 3 мг/кг до 4 недель. При достижении клинического ответа лечение должно быть продолжено в соответствующей дозе и соответствующем режиме дозирования.

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

Болезнь Крона в активной форме средней или тяжелой степени тяжести

Первоначальная доза препарата Инфликсимаб составляет 5 мг/кг внутривенно, вторая инфузия в той же дозе через 2 недели после первой. При отсутствии ответа после двух введений дальнейшее применение препарата Инфликсимаб не представляется целесообразным. Для ответивших пациентов лечение препаратом Инфликсимаб 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 (см. «Повторное назначение» данного раздела и раздел 4.8).

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

Общая продолжительность лечения препаратом Инфликсимаб определяется лечащим врачом.

Болезнь Крона с образованием свищей

Препарат Инфликсимаб вводят в дозе 5 мг/кг внутривенно, затем препарат вводят в той же дозе через 2 недели и 6 недель после первого введения. При отсутствии ответа после введения этих трех доз продолжение лечения препаратом Инфликсимаб нецелесообразно. При наличии ответа 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 (см. «Повторное назначение» данного раздела и раздел 4.8).

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

Общая продолжительность лечения препаратом Инфликсимаб 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.

Язвенный колит

Первоначальная доза препарата Инфликсимаб составляет 5 мг/кг внутривенно. 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 лечения 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 лечение общая продолжительность лечения препаратом Инфликсимаб определяется лечащим врачом.

Анкилозирующий спондилит

Первоначальная доза препарата Инфликсимаб составляет 5 мг/кг внутривенно. 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.

Псориатический артрит

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

Псориаз

Первоначальная доза препарата Инфликсимаб составляет 5 мг/кг внутривенно. 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 инфликсимабом нецелесообразно. Общая продолжительность лечения препаратом Инфликсимаб определяется лечащим врачом.

Повторное назначение при ревматоидном артрите и болезни Крона

В случае рецидива заболевания препарат Инфликсимаб может быть снова назначен в течение 16 недель после введения последней дозы. В клинических исследованиях реакции гиперчувствительности были нечастыми и наблюдались в случае, если интервал без использования инфликсимаба перед повторным введением составлял менее 1 года.

Безопасность и эффективность повторного введения инфликсимаба с интервалом, превышающим 16 недель, не изучались.

Повторное назначение при язвенном колите

Безопасность и эффективность инфликсимаба при его повторном применении по иной схеме (не каждые 8 недель) не изучались.

Повторное назначение при анкилозирующем спондилите

Безопасность и эффективность инфликсимаба при его повторном применении по иной схеме (не каждые 6–8 недель) не изучались.

Повторное назначение при псориатическом артрите

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

Повторное назначение при псориазе

Ограниченный опыт повторного введения одной дозы инфликсимаба после 20-недельного интервала позволяет предположить, что 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 инфликсимаба в режиме индукции после обострения заболевания позволяет предположить, что лечение может сопровождаться более высокой частотой инфузионных реакций (в том числе 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 Инфликсимаб в режиме индукции. Возобновление терапии следует проводить в режиме одной инфузии с последующим назначением инфузий в режиме поддерживающей терапии.

Особые группы пациентов

Пациенты пожилого возраста

Безопасность и эффективность инфликсимаба у пожилых пациентов не изучались. Никаких существенных связанных с возрастом различий в распределении и выведении препарата в клинических исследованиях не наблюдалось. Коррекции дозы не требуется.

Пациенты с нарушением функции почек

Безопасность и эффективность инфликсимаба у данной категории пациентов не изучались. Невозможно дать рекомендации по режиму дозирования.

Пациенты с нарушением функции печени

Безопасность и эффективность инфликсимаба у данной категории пациентов не изучались.

Невозможно дать рекомендации по режиму дозирования.

Дети

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

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

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

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

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

Безопасность и эффективность инфликсимаба у детей в возрасте от 0 до 6 лет не установлены. Имеющиеся на сегодняшний день данные приведены в разделах 4.8 и 5.2, однако невозможно дать рекомендации по режиму дозирования.

Язвенный колит у детей и подростков от 6 до 17 лет включительно

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

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

Безопасность и эффективность инфликсимаба у детей в возрасте от 0 до 6 лет не установлены. Имеющиеся на сегодняшний день данные приведены в разделах 4.8 и 5.2, однако невозможно дать рекомендации по режиму дозирования.

Безопасность и эффективность инфликсимаба у детей в возрасте от 0 до 18 лет с ревматоидным артритом, анкилозирующим спондилитом, псориатическим артритом или псориазом на данный момент не установлены. Данные отсутствуют.

Способ применения

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

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

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

Инструкции по приготовлению лекарственного препарата перед применением см. в разделе 6.6.

4.3. Противопоказания

- Гиперчувствительность к инфликсимабу, другим мышинным белкам или к любому из вспомогательных веществ, перечисленных в разделе 6.1.
- Туберкулез или другой тяжелый инфекционный процесс, например сепсис, абсцесс, оппортунистические инфекции (см. раздел 4.4).
- Хроническая сердечная недостаточность III–IV функционального класса по классификации NYHA (см. разделы 4.4 и 4.8).

4.4. Особые указания и меры предосторожности при применении

Прослеживаемость

В целях улучшения прослеживаемости применения биологических лекарственных препаратов следует регистрировать торговое наименование и номер серии введенного препарата в медицинской документации пациента.

Инфузионные реакции и реакции гиперчувствительности

Использование инфликсимаба может быть связано с развитием острых инфузионных реакций, включая анафилактический шок и реакции гиперчувствительности замедленного типа (ГЗТ).

Острые инфузионные реакции, включая анафилактические, могут развиваться во время инфузии (в течение секунд) или в течение нескольких часов после инфузии. При появлении острой реакции проведение инфузии следует немедленно прекратить. При проведении инфузии должны быть доступны средства неотложной помощи (такие как эпинефрин, антигистаминные средства, гидрокортизон и/или искусственная вентиляция легких). Допускается предварительное введение антигистаминных средств, гидрокортизона и/или парацетамола для предотвращения легких и преходящих эффектов.

Возможно образование антител к инфликсимабу, что может быть связано с увеличением частоты инфузионных реакций. Небольшая часть инфузионных реакций была представлена 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 иммунодепрессантов до или во время терапии инфликсимабом, риск образования антител повышен. Антитела к инфликсимабу не всегда могут быть обнаружены в образцах сыворотки крови. При развитии серьезной реакции необходимо назначить симптоматическое лечение, последующие инфузии препарата Инфликсимаб проводить не следует. В клинических исследованиях сообщалось о случаях развития реакций ГЗТ. Имеющиеся данные позволяют предположить, что увеличение интервала между введениями инфликсимаба увеличивает риск развития реакций ГЗТ. Пациентам следует сразу же обратиться за медицинской помощью при развитии любого нежелательного явления. При возобновлении лечения у пациентов после длительного перерыва следует тщательно наблюдать за признаками и симптомами реакций ГЗТ.

Инфекции

До и во время терапии, и после ее окончания следует вести тщательное наблюдение за пациентом 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 Инфликсимаб следует прекратить в случае развития у пациента серьезной инфекции или сепсиса.

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

Фактор некроза опухоли альфа (ФНО α) является медиатором воспаления и модулятором клеточного иммунитета. Экспериментальные данные показали, что ФНО α 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 ингибирование активности ФНО α может маскировать такие симптомы инфекции, как лихорадка. Раннее распознавание атипичных клинических проявлений серьезных инфекций и типичных клинических проявлений редких и нетипичных инфекций критично для сокращения отсрочки диагностики и 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 фатальны. Наиболее часто сообщавшиеся оппортунистические инфекции с уровнем смертности более 5% включали пневмоцистоз, кандидоз, листериоз и аспергиллез.

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

Туберкулез

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

До начала лечения препаратом Инфликсимаб пациента следует внимательно обследовать на предмет выявления как активного, так и латентного туберкулезного процесса. Обследование должно включать в себя тщательный сбор анамнеза, в том числе 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 ложноотрицательная туберкулиновая проба.

При диагностировании активного туберкулеза терапию препаратом Инфликсимаб начинать нельзя.

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

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

У пациентов с несколькими или значительными факторами риска развития туберкулеза, но у которых латентный туберкулез не подтвержден тестом, следует рассмотреть необходимость противотуберкулезной терапии до начала терапии препаратом Инфликсимаб.

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

Сообщалось о нескольких случаях развития активного туберкулеза у пациентов, получавших инфликсимаб во время и после терапии латентного туберкулеза.

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

Инвазивные грибковые инфекции

В группе пациентов, получавших инфликсимаб, подозрение на инвазивные грибковые инфекции, такие как аспергиллез, кандидоз, пневмоцистоз, гистоплазмоз, кокцидиомикоз или бластомикоз, должно всегда возникать при развитии у пациента серьезного системного заболевания. На ранней стадии следует провести консультацию у специалиста по диагностике и 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, польза и риски терапии препаратом Инфликсимаб должны быть тщательно оценены до начала терапии препаратом Инфликсимаб.

Свищевая форма болезни Крона

Пациентам с болезнью Крона с острыми гнойными свищами не следует начинать терапию препаратом Инфликсимаб 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.

До начала лечения все пациенты должны быть протестированы на наличие инфекции вирусного гепатита В. Пациентам с положительными результатами теста на наличие данной инфекции требуется консультация специалиста, имеющего опыт лечения вирусного гепатита В. Носителям вируса гепатита В, которым требуется лечение препаратом Инфликсимаб, должны находиться под тщательным наблюдением 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 ФНО α у пациентов - хронических вирусоносителей отсутствуют.

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

Нарушения со стороны печени и желчевыводящих путей

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

Одновременное применение ингибитора ФНО α и анакинры

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

Одновременное применение ингибитора ФНО α 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 Инфликсимаб и абатацепта не рекомендуется.

Одновременное применение с другими биологическими препаратами

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

Перевод с другого биологического препарата

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

Вакцинация

Всем пациентам рекомендуется по возможности пройти полную вакцинацию в соответствии с текущим календарем профилактических прививок до начала терапии препаратом Инфликсимаб. Пациентам, получающим инфликсимаб, может проводиться вакцинация, за исключением введения живых вакцин.

В подгруппе, состоящей из 90 взрослых пациентов с ревматоидным артритом в исследовании ASPIRE сопоставимая доля пациентов в каждой группе (метотрексат в комбинации с плацебо: [n = 17], 3 мг/кг [n = 27] или 6 мг/кг инфликсимаба [n = 46]) достигали эффективного двукратного повышения титра к поливалентной пневмококковой вакцине, что свидетельствовало об отсутствии взаимодействия инфликсимаба с Т-клеточно независимым гуморальным иммунным ответом. Однако результаты опубликованных

исследований по различным показаниям (например, ревматоидный артрит, псориаз, болезнь Крона) свидетельствуют о возможном снижении иммунного ответа на не живые вакцины у пациентов, получающих лечение ингибиторами ФНО α , включая инфликсимаб, по сравнению с пациентами, не получающими данное лечение.

Живые вакцины и лекарственные препараты, содержащие инфекционные агенты

Данные об ответе на вакцинацию или возможности вторичной передачи инфекции при применении живых вакцин у пациентов, получающих терапию ингибиторами ФНО, недостаточны. Применение живых вакцин может привести к клиническому проявлению инфекций, включая диссеминированную инфекцию. Одновременное применение живых вакцин и препарата Инфликсимаб не рекомендуется.

Воздействие на младенцев внутриутробно

Сообщалось о случаях летального исхода, вызванного диссеминированной БЦЖ инфекцией, после вакцинации БЦЖ среди новорожденных, подвергшихся внутриутробному воздействию инфликсимаба. Рекомендуется отложить применение живых вакцин по крайней мере на 12 месяцев после рождения у новорожденных, подвергшихся внутриутробному воздействию инфликсимаба. При наличии явной клинической индивидуальной пользы для младенца может быть рассмотрено проведение вакцинации с использованием живых вакцин в более ранние сроки, если уровни инфликсимаба в сыворотке младенцев не определяются или если введение инфликсимаба было ограничено первым триместром беременности (см. раздел 4.6).

Воздействие на младенцев через грудное молоко

Введение живой вакцины младенцу, находящемуся на грудном вскармливании, в случае если в этот период мать применяет инфликсимаб, не рекомендуется, за исключением случаев, когда уровни инфликсимаба в сыворотке крови младенцев неопределяемы (см. раздел 4.6).

Терапевтические инфекционные агенты

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

Аутоиммунные процессы

В редких случаях относительный дефицит ФНО α , вызванный анти-ФНО терапией, может инициировать развитие аутоиммунного процесса. При появлении симптомов волчаночноподобного синдрома при терапии препаратом Инфликсимаб и положительных

тестах на антитела к двуспиральной ДНК (дсДНК) терапия препаратом Инфликсимаб должна быть прекращена (см. раздел 4.8).

Неврологические нарушения

Применение ингибиторов ФНО, включая инфликсимаб, в редких случаях сопровождалось появлением или нарастанием клинических и/или рентгенологических признаков демиелинизирующих заболеваний центральной нервной системы (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 анти-ФНО терапии перед назначением препарата Инфликсимаб. В случае развития таких заболеваний терапия препаратом Инфликсимаб должна быть прекращена.

Злокачественные новообразования и лимфопролиферативные нарушения

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

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

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

Следует также проявлять осторожность у пациентов с псориазом или пациентов, получавших интенсивную терапию иммунодепрессантами или длительную ПУВА-терапию в анамнезе. В ходе пострегистрационных исследований сообщались случаи образования

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

В пострегистрационном периоде были получены сообщения о редких случаях развития гепатолиенальной Т-клеточной лимфомы при терапии ингибиторами ФНО, включая инфликсимаб. Этот редкий вид Т-клеточной лимфомы характеризуется очень агрессивным течением заболевания и обычно заканчивается летальным исходом. Почти все пациенты получали азатиоприн или 6-меркаптопурин совместно с терапией ингибитором ФНО или непосредственно до терапии ингибитором ФНО. Подавляющее большинство случаев при терапии инфликсимабом зарегистрировано у пациентов с болезнью Крона или язвенным колитом, большинство которых наблюдалось у подростков или молодых взрослых мужского пола. Следует тщательно оценить возможный риск одновременного применения азатиоприна или 6-меркаптурина и препарата Инфликсимаб.

Риск развития гепатолиенальной лимфомы у пациентов, получающих препарат Инфликсимаб, не может быть исключен.

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

Ретроспективное когортное популяционное исследование с использованием данных Шведских национальных реестров в области здравоохранения выявило повышенную заболеваемость раком шейки матки у женщин с ревматоидным артритом, получавших лечение инфликсимабом, по сравнению с пациентками, ранее не получавшими лечение биологическими лекарственными средствами, или общепопуляционным уровнем, в том числе среди пациенток старше 60 лет. Нельзя исключить причинно-следственную связь между лечением инфликсимабом и раком шейки матки. Следует продолжать периодически проводить профилактический осмотр у женщин, получающих лечение препаратом Инфликсимаб, включая пациенток старше 60 лет.

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 биопсии в зависимости от принятых рекомендаций. Неизвестно, влияет ли терапия инфликсимабом на риск развития дисплазии или рака ободочной кишки.

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

Сердечная недостаточность

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

Гематологические реакции

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

Другие

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

Отсутствие ответа на терапию болезни Крона может указывать на наличие фиксированной фибротической стриктуры, которая может потребовать 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 пациентов пожилого возраста следует быть особенно внимательным к риску развития инфекций.

Дети

Инфекции

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

Вакцинация

Всем пациентам детского возраста рекомендуется по возможности пройти полную вакцинацию в соответствии с актуальным календарем профилактических прививок до начала терапии препаратом Инфликсимаб. Пациентам детского возраста, получающим инфликсимаб, может проводиться вакцинация, за исключением введения живых вакцин.

Злокачественные новообразования и лимфопролиферативные нарушения

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

В пострегистрационном периоде были получены сообщения о 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. Почти все пациенты получали азатиоприн или 6-меркаптопурин совместно с терапией ингибитором ФНО или непосредственно до терапии ингибитором ФНО. Подавляющее большинство случаев при терапии инфликсимабом зарегистрировано у пациентов с болезнью Крона или язвенным колитом, большинство которых наблюдалось у подростков или молодых взрослых мужского пола. Следует тщательно оценить возможный риск одновременного применения азатиоприна или 6-меркаптурина и препарата Инфликсимаб.

Риск развития гепатолиенальной лимфомы у пациентов, получающих препарат Инфликсимаб, не может быть исключен.

Лечение инфликсимабом 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 инфликсимаба применять препарат по этим показаниям в соответствующих возрастных группах не следует.

Вспомогательные вещества

Натрий

Данный препарат содержит менее 1 ммоль (23 мг) натрия на одну дозу, поэтому может считаться препаратом, не содержащим натрия. Однако препарат разбавляют 0,9% раствором натрия хлорида для инфузий (см. раздел 6.6). Это следует принимать во внимание у пациентов на контролируемой натриевой диете.

4.5. Взаимодействие с другими лекарственными препаратами и другие виды взаимодействия

Специальных исследований взаимодействия не проводили.

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

Глюкокортикостероиды не оказывают клинически значимого влияния на фармакокинетику инфликсимаба.

Не рекомендуется одновременное применение препарата Инфликсимаб и других биологических препаратов, применяемых по тем же показаниям, в том числе с анакинрой и абатацептом (см. раздел 4.4).

Не рекомендуется одновременное применение препарата Инфликсимаб и живых вакцин (см. раздел 4.4).

Рекомендуется отложить применение живых вакцин, по крайней мере, на 12 месяцев после рождения у новорожденных, подвергшихся внутриутробному воздействию инфликсимаба. При наличии явной клинической индивидуальной пользы для младенца может быть рассмотрено проведение вакцинации с использованием живых вакцин в более ранние сроки, если уровни инфликсимаба в сыворотке младенцев не определяются или если введение инфликсимаба было ограничено первым триместром беременности (см. разделы 4.4 и 4.6).

Введение живой вакцины младенцу, находящемуся на грудном вскармливании, в случае если в этот период мать применяет инфликсимаб, не рекомендуется, за исключением случаев, когда уровни инфликсимаба в сыворотке крови младенцев неопределяемы (см. разделы 4.4 и 4.6).

Не рекомендуется одновременное применение препарата Инфликсимаб и терапевтических препаратов, содержащих возбудителей инфекций (см. раздел 4.4).

4.6. Фертильность, беременность и лактация

Женщины с детородным потенциалом

Женщины детородного возраста в период лечения препаратом Инфликсимаб и в течение по крайней мере 6 месяцев после его окончания должны использовать надежные методы контрацепции.

Беременность

Ограниченное количество проспективно собранной информации о случаях беременности, завершившихся рождением живых детей с известными исходами, у пациенток, принимавших инфликсимаб, включая примерно 1100 случаев беременности пациенток, принимавших инфликсимаб в I триместре, не указывает на увеличение частоты пороков развития у новорожденных.

Исходя из наблюдательного исследования в северной Европе, повышенный риск (отношение шансов (OR), 95% доверительный интервал (ДИ); р-значение) кесарева сечения (1,50; 1,14-1,96; $p=0,0032$), преждевременных родов (1,48; 1,05-2,09; $p = 0,024$), низкой массы для данного гестационного возраста (2,79; 1,54-5,04; $p = 0,0007$), и низкого веса ребенка при рождении (2,03; 1,41-2,94; $p = 0,0002$) наблюдался у женщин, принимавших инфликсимаб во время беременности (с или без иммуномодуляторов/ кортикостероидов, 270 случаев беременности) по сравнению с женщинами, принимавшими иммуномодуляторы и/или кортикостероиды (6 460 случаев беременности). Потенциальная роль воздействия инфликсимаба и/или тяжести основного заболевания на эти исходы остается неясным.

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

Инфликсимаб проникает через плаценту и обнаруживался в течение до 12 месяцев в сыворотке рожденного ребенка. Если инфликсимаб принимался во время беременности, то у детей может отмечаться повышенный риск инфекций, включая серьезную диссеминированную инфекцию, которая может быть смертельной. Введение живых вакцин (например, вакцины БЦЖ) детям, которые подвергались воздействию инфликсимаба во внутриутробном периоде, не рекомендуется в течение 12 месяцев после рождения (см. раздел 4.4 и 4.5). При наличии явной клинической индивидуальной пользы для младенца может быть рассмотрено проведение вакцинации с использованием живых вакцин в более ранние сроки, если уровни инфликсимаба в сыворотке младенцев не определяются или если введение инфликсимаба было ограничено первым триместром беременности. Также сообщалось о случаях агранулоцитоза (см. раздел 4.8).

Лактация

Ограниченные данные из опубликованных источников указывают на то, что инфликсимаб определяется в низких уровнях в материнском молоке в концентрациях до 5% от уровня материнской сыворотки. Инфликсимаб также был обнаружен в сыворотке крови младенцев после воздействия инфликсимаба через грудное молоко. В то время как системное воздействие на грудного ребенка, как ожидается, будет низким, поскольку инфликсимаб в значительной степени разрушается в желудочно-кишечном тракте, введение живых вакцин грудному ребенку, мать которого получает инфликсимаб, не рекомендуется за исключением случаев, когда уровни инфликсимаба в сыворотке крови младенца не определяются.

Ограниченные данные из опубликованной литературы свидетельствуют о том, что у младенцев, подвергшихся воздействию инфликсимаба через грудное молоко, не наблюдалось повышения частоты инфекций и они развивались нормально. При рассмотрении вопроса об использовании препарата Инфликсимаб во время кормления грудью следует учитывать важность применения препарата для матери и пользу грудного вскармливания для здоровья младенца.

Препарат Инфликсимаб может быть рассмотрен к применению в период кормления грудью.

Фертильность

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

4.7. Влияние на способность управлять транспортными средствами и работать с механизмами

Инфликсимаб может оказывать незначительное влияние на способность управлять транспортными средствами и работать с механизмами. Следует соблюдать осторожность

при управлении транспортными средствами и занятии другими потенциально опасными видами деятельности, требующими повышенной концентрации внимания и быстроты психомоторных реакций, так как препарат Инфликсимаб может вызывать головокружение и другие нежелательные реакции, которые могут влиять на эти способности.

4.8. Нежелательные реакции

Резюме профиля безопасности

Инфекции верхних дыхательных путей являлись наиболее частыми нежелательными реакциями, о которых сообщалось в клинических исследованиях. Их частота составляла 25,3% у пациентов, получавших инфликсимаб, по сравнению с 16,5% у контрольной группы. Наиболее серьезные нежелательные реакции, связанные с применением ингибиторов ФНО α , которые сообщались при применении инфликсимаба, включали реактивацию вируса гепатита В, застойную сердечную недостаточность, серьезные инфекции (включая сепсис, оппортунистические инфекции и туберкулез), сывороточную болезнь (реакции гиперчувствительности замедленного типа), гематологические реакции, системную красную волчанку/волчаночноподобный синдром, демиелинизирующие заболевания, нарушения со стороны печени и желчевыводящих путей, лимфому, печеночно-селезеночную Т-клеточную лимфому, лейкемию, карциному из клеток Меркеля, меланому, злокачественные новообразования у детей, саркоидоз/саркоидоподобную реакцию, абсцесс кишечника или периаанальный абсцесс (при болезни Крона) и серьезные инфузионные реакции (см. раздел 4.4).

У пациентов, получавших инфликсимаб, очень редко сообщалось о гемофагоцитарном лимфогистиоцитозе (ГЛГ).

Табличное резюме нежелательных реакций

В таблице 1 перечислены нежелательные реакции (в том числе с летальным исходом), наблюдавшиеся в клинических исследованиях и сообщенные в пострегистрационный период. Нежелательные реакции представлены по классам систем и органов и распределены по частоте на следующие категории: очень часто ($\geq 1/10$); часто ($\geq 1/100$, но $< 1/10$); нечасто ($\geq 1/1\ 000$, но $< 1/100$); редко ($\geq 1/10\ 000$, но $< 1/1\ 000$); очень редко ($< 1/10\ 000$); частота неизвестна (на основании имеющихся данных оценить невозможно). Внутри каждого системно-органный класс нежелательные реакции расположены в порядке убывания их серьезности.

Таблица 1. Нежелательные реакции, выявленные в рамках клинических исследований и в пострегистрационный период

Системно-органный класс	Частота	Нежелательная реакция
-------------------------	---------	-----------------------

Инфекции и инвазии	очень часто	вирусные инфекции (например, грипп, инфекция, вызванная вирусом герпеса)
	часто	бактериальные инфекции (например, сепсис, флегмона, абсцесс)
	нечасто	туберкулез, грибковые инфекции (например, кандидоз, онихомикоз)
	редко	менингит, оппортунистические инфекции (такие как инвазивные грибковые инфекции (пневмоцистоз, гистоплазмоз, аспергиллез, кокцидиоидомикоз, криптококкоз, бластомикоз), бактериальные инфекции (атипичная микобактериальная инфекция, листериоз, сальмонеллез) и вирусные инфекции (цитомегаловирусная инфекция)), паразитарные инфекции, реактивация гепатита В
	частота неизвестна	инфекция у вакцинированного пациента (прорывная) (в результате внутриутробного воздействия инфликсимаба)*
Доброкачественные, злокачественные и неутонченные новообразования (включая кисты и полипы)	редко	лимфома, неходжкинская лимфома, лимфома Ходжкина, лейкомия, меланома, рак шейки матки
	частота неизвестна	печеночно-селезеночная Т-клеточная лимфома (преимущественно у подростков и молодых взрослых с болезнью Крона и язвенным колитом), карцинома из клеток Меркеля, саркома Капоши
Нарушения со стороны крови и лимфатической системы	часто	нейтропения, лейкопения, анемия, лимфаденопатия
	нечасто	тромбоцитопения, лимфопения, лимфоцитоз
	редко	агранулоцитоз (включая новорожденных после внутриутробного воздействия инфликсимаба), тромботическая тромбоцитопеническая пурпура, панцитопения, гемолитическая анемия, идиопатическая тромбоцитопеническая пурпура
Нарушения со стороны иммунной системы	часто	симптом респираторной аллергии
	нечасто	анафилактическая реакция, волчаночноподобный синдром, сывороточная болезнь или реакция по типу сывороточной болезни
	редко	анафилактический шок, васкулит, саркоидоподобная реакция
Нарушения метаболизма и питания	нечасто	дислипидемия
Психические нарушения	часто	депрессия, бессонница
	нечасто	амнезия, ажитация, спутанность сознания, сомнолентность, нервозность
	редко	апатия
	очень часто	головная боль

Нарушения со стороны нервной системы	часто	вертиго, головокружение, гипестезия, парестезия
	нечасто	приступ, нейропатия
	редко	поперечный миелит, демиелинизирующие заболевания центральной нервной системы (заболевание по типу рассеянного склероза, неврит зрительного нерва), демиелинизирующие нарушения периферической нервной системы (такие как синдром Гийена-Барре, хроническая воспалительная демиелинизирующая полинейропатия и многоочаговая моторная нейропатия)
	частота неизвестна	острые нарушения мозгового кровообращения в тесной временной связи с инфузией
Нарушения со стороны органа зрения	часто	конъюнктивит
	нечасто	кератит, периорбитальный отек, ячмень
	редко	эндофтальмит
	частота неизвестна	преходящая потеря зрения во время или в течение 2 часов после инфузии
Нарушения со стороны сердца	часто	тахикардия, сердцебиение
	нечасто	сердечная недостаточность (возникновение и ухудшение), аритмия, синкопе, брадикардия
	редко	цианоз, перикардальный выпот
	частота неизвестна	ишемия миокарда/инфаркт миокарда
Нарушения со стороны сосудов	часто	гипотензия, гипертензия, экхимоз, прилив жара, приливы крови
	нечасто	периферическая ишемия, тромбоз, гематома
	редко	острая сосудистая недостаточность, петехии, вазоспазм
Нарушения со стороны дыхательной системы, органов грудной клетки и средостения	очень часто	инфекция верхних дыхательных путей, синусит
	часто	инфекция нижних дыхательных путей (например, бронхит, пневмония), одышка, эпистаксис
	нечасто	отек легких, бронхоспазм, плеврит, плевральный выпот
	редко	интерстициальная болезнь легких (включая быстрое прогрессирование болезни, фиброз легких и пневмонит)
Желудочно-кишечные нарушения	очень часто	боль в животе, тошнота
	часто	желудочно-кишечное кровотечение, диарея, диспепсия, гастроэзофагеальный рефлюкс, запор
	нечасто	перфорация кишечника, стеноз кишечника, дивертикулит, панкреатит, хейлит

Нарушения со стороны печени и желчевыводящих путей	часто	нарушение функции печени, повышение уровня трансаминаз
	нечасто	гепатит, гепатоцеллюлярное поражение печени, холецистит
	редко	аутоиммунный гепатит, желтуха
	частота неизвестна	печеночная недостаточность
Нарушения со стороны кожи и подкожных тканей	часто	появление или ухудшение псориаза, включая пустулезный псориаз (преимущественно ладонно-подошвенная форма), крапивница, сыпь, зуд, гипергидроз, сухая кожа, грибковое поражение кожи, экзема, алоpecia
	нечасто	буллезное высыпание, себорея, розацеа, папиллома кожи, гиперкератоз, аномальная пигментация кожи
	редко	токсический эпидермальный некролиз, синдром Стивенса-Джонсона, эритема многоформная, фурункулез, линейный IgA-зависимый буллезный дерматоз (LABD), острый генерализованный экзантематозный пустулез (AGEP), лихеноидные реакции
	частота неизвестна	ухудшение симптомов дерматомиозита
Нарушения со стороны мышечной, скелетной и соединительной ткани	часто	артралгия, миалгия, боль со стороны спины
Нарушения со стороны почек и мочевыводящих путей	часто	инфекция мочевыводящих путей
	нечасто	пиелонефрит
Нарушения со стороны репродуктивной системы и молочных желез	нечасто	вагинит
Общие нарушения и реакции в месте введения	очень часто	инфузионная реакция, боль
	часто	боль в грудной клетке, усталость, повышение температуры тела, реакция в месте инъекции, озноб, отек
	нечасто	нарушение заживления
	редко	гранулематозные поражения
Лабораторные и инструментальные данные	нечасто	положительный результат анализа на аутоантитела, увеличение веса ¹
	редко	отклонение от нормы уровня фактора комплемента

*включая туберкулез крупного рогатого скота (диссеминированная БЦЖ инфекция), см. раздел 4.4.

¹Через 12 месяцев контролируемого периода клинических исследований у взрослых по всем показаниям медиана увеличения веса составила 3,50 кг у пациентов, получавших инфликсимаб, против 3,00 кг у пациентов, получавших плацебо. Медиана увеличения веса по показаниям воспалительных заболеваний кишечника составила 4,14 кг у пациентов, получавших инфликсимаб, против 3,00 кг у пациентов, получавших

плацебо, а медиана увеличения веса по ревматологическим показателям составила 3,40 кг у пациентов, получавших инфликсимаб, против 3,00 кг у пациентов, получавших плацебо.

Описание отдельных нежелательных реакций

Инфузионные реакции

В качестве инфузионных реакций при проведении клинических исследований рассматривались любые нежелательные реакции, возникшие во время инфузии или в течение 1 часа после нее. В клинических исследованиях III фазы частота развития инфузионных реакций в группе инфликсимаба 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 с одновременным применением иммуномодуляторов. 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 недель), 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 инфликсимаба без серьезных инфузионных реакций, допускалось сокращение продолжительности инфузий до не менее 40 минут. В данном исследовании 66% (686 из 1040) пациентов получили как минимум одну инфузию, сокращенную до 90 или менее минут, 44% (454 из 1040) пациентов получили как минимум одну инфузию, сокращенную до 60 или менее минут. Среди пациентов, получивших как минимум одну сокращенную инфузию инфликсимаба, инфузионные реакции были зарегистрированы у 15% пациентов, 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 инфликсимаба отмечались случаи развития приступов и анафилактоидных реакций, включая отек глотки/гортани и выраженный бронхоспазм (см. раздел 4.4). Сообщалось о случаях преходящей потери

зрения, развившихся во время инфузии или в течение 2 ч после инфузии. Также сообщались случаи ишемии миокарда/инфаркта миокарда (некоторые с летальным исходом) и аритмии, развившиеся в течение 24 часов после начала инфузии. Также сообщалось о случаях острого нарушения мозгового кровообращения, развившегося в тесной временной связи с инфузией инфликсимаба.

Инфузионные реакции после повторного введения инфликсимаба

Было проведено клиническое исследование у пациентов с псориазом средней или тяжелой степени тяжести для оценки эффективности и безопасности долгосрочной поддерживающей терапии по сравнению с индукционным режимом применения инфликсимаба (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) пациентов в группе поддерживающей терапии. Большинство серьезных инфузионных реакций было отмечено во время 2-й инфузии (неделя 2). Интервал между последней поддерживающей дозой и первой повторной индукционной дозой составлял от 35 до 231 дня. Симптомы включали (но не ограничивались) одышку, крапивницу, отек лица и гипотензию. Во всех случаях после прекращения терапии инфликсимабом и/или в начале другой терапии признаки и симптомы полностью проходили.

Реакции ГЗТ

В клинических исследованиях реакции ГЗТ были нечастыми и развивались, если интервал перед повторным введением инфликсимаба составлял менее 1 года. В исследованиях псориаза реакции ГЗТ развивались в начале курса терапии. Признаки и симптомы включали миалгию и/или артралгию, сопровождающиеся повышением температуры тела и/или сыпью. У некоторых пациентов отмечались зуд, отек лица, рук или губ, дисфагия, крапивница, боль в горле и головная боль.

Данных о числе случаев развития реакций ГЗТ, если интервал перед повторным введением инфликсимаба составлял более 1 года, недостаточно. Однако ограниченные данные клинических исследований предполагают увеличенный риск развития реакций ГЗТ при увеличении интервала без применения инфликсимаба (см. раздел 4.4).

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 использование 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, получавших одновременно терапию любыми иммунодепрессантами, и у 24% пациентов 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 изначально). 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 иммунодепрессанты. Число случаев при эпизодической терапии увеличивалась 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

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

В клинических исследованиях в группе терапии инфликсимабом 36% пациентов дополнительно получали антиинфекционную терапию по сравнению с 25% таких пациентов в группе 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 инфекции были самыми часто сообщаемыми серьезными нежелательными реакциями, 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 (5494 пациенто-лет), было диагностировано 5 случаев лимфомы и 26 случаев злокачественного новообразования (помимо лимфомы) по сравнению с отсутствием случаев лимфомы и 1 случаем злокачественного новообразования (помимо лимфомы) у 1600 пациентов, получавших плацебо (941 пациенто-лет).

При долгосрочном наблюдении (до 5 лет) 3210 пациентов (6234 пациенто-лет), участвовавших в клинических исследованиях 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 тяжести), которые курили или являлись бывшими курильщиками, 157 взрослых пациентов получили терапию инфликсимабом в дозах, схожих с дозами для терапии ревматоидного артрита и болезни Крона. У 9 из этих пациентов развились злокачественные новообразования, в том числе 1 случай лимфомы. Медиана продолжительности последующего наблюдения составляла 0,8 лет (частота случаев 5,7% (95% ДИ 2,65–10,6%)). Зарегистрирован 1 случай злокачественного новообразования в контрольной группе, включавшей 77 пациентов (медиана продолжительности последующего наблюдения составила 0,8 лет, частота случаев 1,3% (95% ДИ 0,03–7,0%)). Большинство злокачественных новообразований диагностировались в легких или голове и шее.

Ретроспективное когортное популяционное исследование выявило повышенную заболеваемость раком шейки матки у женщин с ревматоидным артритом, получавших лечение инфликсимабом, по сравнению с пациентками, которые ранее не получали биологические лекарственные средства, или общепопуляционным уровнем, в том числе среди пациенток старше 60 лет.

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

Сердечная недостаточность

Во II фазе клинического исследования инфликсимаба у пациентов с хронической сердечной недостаточностью было отмечено увеличение смертности в связи с нарастанием сердечной недостаточности на фоне терапии инфликсимабом, особенно при применении повышенной дозы 10 мг/кг (двукратное превышение максимальной рекомендованной терапевтической дозы). В данном исследовании 150 пациентов с хронической сердечной недостаточностью III-IV функционального класса по классификации NYHA (фракция выброса левого желудочка $\leq 35\%$) получали 3 инфузии инфликсимаба в дозах 5 мг/кг, 10 мг/кг или плацебо в течение 6 недель. На 38 неделе 9 из 101 пациента, получавших инфликсимаб (2 пациента, получавших 5 мг/кг, и 7 пациентов, получавших 10 мг/кг), умерли по сравнению с одной смертью в группе плацебо (49 пациентов).

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

Нарушения со стороны печени и желчевыводящих путей

В клинических исследованиях у пациентов на фоне терапии инфликсимабом наблюдалось слабое или умеренное повышение активности АЛТ и аспартатаминотрансферазы (АСТ) без развития выраженного повреждения печени. Наблюдалось повышение активности АЛТ до уровня, равного или превышающего 5-кратное значение верхнего предела нормы (см. таблицу 2). Повышение активности аминотрансфераз (АЛТ в большей степени, чем АСТ) отмечалось чаще в группе пациентов, получавших инфликсимаб, чем в контрольной группе. Такое повышение активности аминотрансфераз отмечалось как в случае применения инфликсимаба 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 исходным значениям этих показателей происходил независимо от того, продолжалась или прекращалась терапия инфликсимабом или менялась сопутствующая терапия.

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

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

Показание	Количество пациентов ³		Медиана последующего наблюдения (недели) ⁴		≥ 3 верхних пределов нормы		≥ 5 верхних пределов нормы	
	плацебо	инфликсимаб	плацебо	инфликсимаб	плацебо	инфликсимаб	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%
Псориатический артрит	98	191	18,1	39,1	0,0%	6,8%	0,0%	2,1%
Псориаз (бляшечный)	281	1175	16,1	50,1	0,4%	7,7%	0,0%	3,4%

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

²Пациенты 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 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 SONIC IIb фазы пациенты группы плацебо в дополнение к инфузиям плацебо получали азатиоприн 2,5 мг/кг/день в качестве активного контроля.

³Количество пациентов, у которых оценивали активность АЛТ.

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

Антинуклеарные антитела (АНА)/антитела к 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 АНА до терапии, на фоне терапии стали выявляться АНА. Антитела к 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 двуспиральной ДНК. Тем не менее, сообщения о развитии волчанки или волчаночноподобного синдрома оставались нечастыми.

Прочие особые популяции

Пациенты пожилого возраста

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 пациентов пожилого возраста составляла 5,2%, у пациентов младше 65 лет – 2,7% (см. раздел 4.4).

Дети

Пациенты с ювенильным ревматоидным артритом (ЮРА)

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

Инфузионные реакции

Об инфузионных реакциях сообщалось у 35% пациентов с ювенильным ревматоидным артритом из группы, получавших препарат в дозе 3 мг/кг, по сравнению с 17,5% пациентов из группы, получавших препарат в дозе 6 мг/кг. В группе лечения инфликсимабом в дозе 3 мг/кг у 4 из 60 пациентов сообщалось о серьезных инфузионных реакциях, а у 3 пациентов – о возможных анафилактических реакциях (две из которых были отнесены к серьезным инфузионным реакциям). В группе пациентов, получавших препарат в дозе 6 мг/кг серьезные инфузионные реакции отмечались у 2 из 57 пациентов, включая одного пациента с предполагаемой анафилактической реакцией.

Иммуногенность

Образование антител к инфликсимабу было выявлено у 38% пациентов с ЮРА из группы, получавших препарат в дозе 3 мг/кг, по сравнению с 12% пациентов из группы, получавших препарат в дозе 6 мг/кг. Титры антител были заметно выше в группе пациентов, получавших препарат в дозе 3 мг/кг, по сравнению с группой пациентов, получавших препарат в дозе 6 мг/кг.

Инфекции

Об инфекциях сообщалось у 68% (41/60) детей, получавших инфликсимаб в дозе 3 мг/кг в течение 52 недель, у 65% (37/57) детей, получавших инфликсимаб в дозе 6 мг/кг в течение 38 недель, и у 47% (28/60) детей, получавших плацебо в течение 14 недель (см. раздел 4.4).

Пациенты 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 кале (9,7%), лейкопения (8,7%), «приливы крови» (8,7%), вирусная инфекция (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 исследование REACH. В исследовании REACH инфекции чаще встречались у пациентов, получавших инфузии инфликсимаба с интервалом 8 недель, чем у пациентов, получавших инфузии инфликсимаба с интервалом 12 недель (73,6% и 38,0% 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) и 2 случая выявления вируса *Herpes zoster* (оба несерьезные).

Пациенты с язвенным колитом

В целом частота нежелательных явлений 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 нежелательными явлениями были инфекции верхних дыхательных путей, фарингит, боль в животе, лихорадка и головная боль. Наиболее частым нежелательным явлением было ухудшение течения язвенного колита, частота которого была выше в группе пациентов, получавших инфликсимаб 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 том числе в группах поддерживающей терапии: у 4 из 22 пациентов (18,2%) каждые 8 недель и у 3 из 23 (13,0%) 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 АСТ 1 и АСТ 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 нежелательными явлениями со стороны дыхательной системы были инфекции верхних дыхательных путей (12%) и фарингиты (8%). Серьезные инфекции наблюдались у 12% пациентов, получавших терапию.

В данном исследовании количество пациентов в возрасте от 12 до 17 лет было больше, чем пациентов в возрасте от 6 до 11 лет (45 из 60, 75%). Несмотря на то, что количество пациентов в каждой подгруппе слишком мало, чтобы сделать определенные выводы о влиянии возраста на безопасность, количество случаев серьезных нежелательных явлений и прекращения терапии в связи с нежелательными явлениями 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 нежелательных явлений и инфузионных реакций было сопоставимо в обеих возрастных группах.

Данные пострегистрационного периода

В пострегистрационный период спонтанные серьезные нежелательные реакции у пациентов детского возраста включали в себя случаи злокачественных новообразований (в том числе печеночно-селезеночную Т-клеточную лимфому), преходящие нарушения «печеночных» ферментов, волчаночноподобный синдром и положительный результат анализа на аутоантитела.

Сообщение о подозреваемых нежелательных реакциях

Важно сообщать о подозреваемых нежелательных реакциях после регистрации препарата с целью обеспечения непрерывного мониторинга соотношения «польза – риск» лекарственного препарата. Медицинским работникам рекомендуется сообщать о любых подозреваемых нежелательных реакциях лекарственного препарата через национальные системы сообщения о нежелательных реакциях государств – членов Евразийского экономического союза.

Российская Федерация

Федеральная служба по надзору в сфере здравоохранения

Адрес: 109012, г. Москва, Славянская площадь, д. 4, стр. 1

Телефон: +7 800 550 99 03

Электронная почта: pharm@roszdravnadzor.gov.ru

Сайт: <https://www.roszdravnadzor.gov.ru/>

Республика Беларусь

УП «Центр экспертиз и испытаний в здравоохранении»

Адрес: 220037, г. Минск, Товарищеский пер., 2а

Телефон отдела фармаконадзора: +375 (17) 242 00 29

Факс: +375 (17) 242 00 29

Электронная почта: rcpl@rceth.by, rceth@rceth.by

Сайт: <https://www.rceth.by>

Республика Казахстан

РГП на ПХВ «Национальный центр экспертизы лекарственных средств и медицинских изделий» Комитета медицинского и фармацевтического контроля Министерства здравоохранения Республики Казахстан»

Адрес: 010000, г. Астана, район Байконур, ул. А. Иманова, 13

Телефон: +7 (7172) 235 135

Электронная почта: pdic@dari.kz

Сайт: <http://www.ndda.kz>

4.9. Передозировка

Симптомы

Однократное введение инфликсимаба в дозе 20 мг/кг не вызвало токсического эффекта.

Клинических данных о передозировке не имеется.

Лечение

При необходимости следует проводить симптоматическое лечение.

5. ФАРМАКОЛОГИЧЕСКИЕ СВОЙСТВА

5.1. Фармакодинамические свойства

Фармакотерапевтическая группа: иммунодепрессанты; ингибиторы фактора некроза опухоли альфа (ФНОα).

Код АТХ: L04AB02

Препарат Инфликсимаб является биоаналогом (биоподобным лекарственным препаратом).

Механизм действия

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

Фармакодинамические эффекты

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

Повышенные концентрации ФНО α 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 инфликсимабом сопровождалась снижением числа Т-клеток и кровеносных сосудов в синовиальной оболочке и участках кожи, пораженных псориатическим процессом.

При гистологическом исследовании биоптатов толстой кишки, взятых до и через 4 недели после введения инфликсимаба, было выявлено существенное снижение концентрации ФНО α . 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 ФНО α и интерферон- γ . Дополнительные гистологические исследования подтвердили, что инфликсимаб уменьшает инфильтрацию клеток воспаления и содержание маркеров воспаления в пораженных участках кишки.

Эндоскопические исследования продемонстрировали заживление слизистой оболочки кишки у пациентов, получавших инфликсимаб.

5.2. Фармакокинетические свойства

Однократное внутривенное инфузионное введение инфликсимаба в дозах 1, 3, 5, 10 или 20 мг/кг сопровождалось дозопропорциональным увеличением максимальной сывороточной концентрации ($C_{\max}$) и площади под кривой «концентрация-время» (AUC). Объем распределения в равновесном состоянии (медиана 3,0–4,1 л) не зависел от дозы и свидетельствовал о циркуляции инфликсимаба преимущественно в сосудистом русле. Фармакокинетика не зависела от времени. Пути выведения инфликсимаба не определены. Неизмененный инфликсимаб в моче не выявлялся. У пациентов с ревматоидным артритом клиренс и объем распределения не менялись в зависимости от возраста или массы тела. Фармакокинетика инфликсимаба у пожилых пациентов не изучалась. Исследования у пациентов с заболеваниями печени или почек не проводились.

После однократного введения доз 3, 5 или 10 мг/кг медиана $C_{\max}$ составляла 77, 118 и 277 мкг/мл соответственно. Медиана терминального периода полувыведения составляла от 8 до 9,5 дней. Инфликсимаб определялся в сыворотке крови в течение по крайней мере 8 недель у большинства пациентов с болезнью Крона (после однократного введения рекомендуемой дозы 5 мг/кг) или ревматоидным артритом (при поддерживающей терапии по 3 мг/кг каждые 8 недель).

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

Почечная недостаточность

Исследования у пациентов с заболеваниями почек не проводились.

Печеночная недостаточность

Исследования у пациентов с заболеваниями печени не проводились.

Лица пожилого возраста

Фармакокинетика инфликсимаба у пациентов пожилого и старшего возраста не изучалась.

Дети

Популяционный анализ фармакокинетических данных пациентов с язвенным колитом (n=60), болезнью Крона (n=120), ювенильным ревматоидным артритом (n=117) и болезнью Kawasaki (n=16) в возрасте от 2 месяцев до 17 лет показал, что воздействие инфликсимаба зависит от массы тела нелинейно. При применении 5 мг/кг инфликсимаба каждые 8 недель предполагаемая медиана воздействия в равновесном состоянии (площадь под кривой «концентрация-время» (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 старше 2 и младше 6 лет на 40% ниже, чем у взрослых пациентов, хотя количество пациентов, данные которых подтверждают это предположение, ограничено.

6. ФАРМАЦЕВТИЧЕСКИЕ СВОЙСТВА

6.1. Перечень вспомогательных веществ

Натрия гидрофосфата дигидрат

Натрия дигидрофосфата дигидрат

Сахароза

Полисорбат 80

6.2. Несовместимость

Данный лекарственный препарат не следует смешивать с другими лекарственными препаратами, за исключением упомянутых в разделе 6.6.

6.3. Срок годности (срок хранения)

3 года.

6.4. Особые меры предосторожности при хранении

Хранить в оригинальной упаковке (пачке из картона) для защиты от света при температуре от 2°C до 8°C.

Не замораживать.

6.5. Характер и содержание первичной упаковки

По 100 мг инфликсимаба во флаконы бесцветного нейтрального стекла I гидролитического класса, герметично укупоренные резиновыми пробками, с обкаткой алюминиевыми колпачками с пластиковой крышкой типа «flip-off». На каждый флакон наклеивают этикетку самоклеящуюся.

По 1 флакону с инструкцией по медицинскому применению (листком-вкладышем) помещают в пачку из картона.

Допускается наклеивание этикетки контроля первого вскрытия на пачку из картона.

6.6 Особые меры предосторожности при уничтожении использованного лекарственного препарата или отходов, полученных после применения лекарственного препарата, и другие манипуляции с препаратом.

Инструкция по приготовлению инфузионного раствора

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

2. В условиях асептики растворите содержимое каждого флакона в 10 мл воды для инъекций, используя шприц с иглой 21 (0,8 мм) или меньшего калибра. Перед введением растворителя снимите пластиковую крышку с флакона и протрите пробку 70% раствором этилового спирта. Введите иглу шприца во флакон через центр резиновой пробки, струю воды направляйте по стенке флакона. Осторожно перемещайте раствор вращением флакона до полного растворения лиофилизированного порошка. Избегайте продолжительного и колебательного перемешивания. НЕ ВСТРЯХИВАЙТЕ. При растворении возможно образование пены, в этом случае дайте раствору постоять в течение 5 минут.

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

3. Доведите общий объем приготовленной дозы раствора инфликсимаба до 250 мл 0,9% раствором натрия хлорида для инъекций. Не допускается использование других растворителей. Для этого из стеклянного флакона или инфузионного мешка, содержащего 250 мл 0,9% раствора натрия хлорида, удалите объем, равный объему приготовленного с использованием воды для инъекций раствора инфликсимаба. После этого медленно добавьте ранее приготовленный раствор инфликсимаба в бутылку или инфузионный мешок с 0,9% раствором натрия хлорида и осторожно перемешайте. НЕЛЬЗЯ ВВОДИТЬ ПРЕПАРАТ НЕРАЗВЕДЕННЫМ! Для приготовления объемов, превышающих 250 мл, используют инфузионный мешок большего объема (например, 500 мл, 1000 мл) или используют несколько инфузионных мешков объемом 250 мл, чтобы гарантировать, что концентрация приготовленного инфузионного раствора не превышает 4 мг/мл (например, для пациентов с ожирением).

4. Проведите инфузию в течение времени, не менее рекомендованного. Используйте только инфузионную систему со встроенным стерильным апиrogenным фильтром,

обладающим низкой белковосвязывающей активностью (размер пор не более 1,2 мкм). В связи с отсутствием в препарате консерванта начните введение инфузионного раствора как можно скорее, но не позже 3-х часов после его приготовления. Растворение и разведение следует проводить в условиях асептики.

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

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

Инструкция по утилизации

Весь оставшийся лекарственный препарат и отходы следует уничтожить в установленном порядке.

7. ДЕРЖАТЕЛЬ РЕГИСТРАЦИОННОГО УДОСТОВЕРЕНИЯ

Российская Федерация

АО «БИОКАД»

198515, г. Санкт-Петербург, вн.тер.г. поселок Стрельна, ул. Связи, д. 38, стр. 1, помещ. 89.

Тел.: +7 (812) 380 49 33.

Факс: +7 (812) 380 49 34.

Адрес электронной почты: biocad@biocad.ru

7.1. Представитель держателя регистрационного удостоверения на территории Союза Претензии потребителей в Российской Федерации, Республике Беларусь и Республике Казахстан направлять по адресу:

Российская Федерация

АО «БИОКАД»

198515, г. Санкт-Петербург, вн.тер.г. поселок Стрельна, ул. Связи, д. 38, стр. 1, помещ. 89.

Тел.: +7 (812) 380 49 33.

Факс: +7 (812) 380 49 34.

Адрес электронной почты: biocad@biocad.ru

Информация о развитии нежелательных реакций может быть направлена по адресу: safety@biocad.ru

8. НОМЕР РЕГИСТРАЦИОННОГО УДОСТОВЕРЕНИЯ

ЛП-№(006709)-(РГ-RU)

**9. ДАТА ПЕРВИЧНОЙ РЕГИСТРАЦИИ (ПОДТВЕРЖДЕНИЯ РЕГИСТРАЦИИ,
ПЕРЕРЕГИСТРАЦИИ)**

Дата первой регистрации: 29.08.2024

Дата последнего подтверждения регистрации (перерегистрации):

10. ДАТА ПЕРЕСМОТРА ТЕКСТА

Общая характеристика лекарственного препарата Инфликсимаб доступна на информационном портале Евразийского экономического союза в информационно-коммуникационной сети «Интернет» <http://eec.eaeunion.org/>