СООТВЕТСТВУЕТ ЭКСПЕРТНОМУ ОТЧЕТУ
от 05.12.2022 № 28155
(Входящий МЗ №4225259)

МИНИСТЕРСТВО ЗДРАВООХРАНЕНИЯ РОССИЙСКОЙ ФЕДЕРАЦИИ

ИНСТРУКЦИЯ

по медицинскому применению лекарственного препарата

Ремикейд®

лиофилизат для приготовления раствора для инфузий, 100 мг

ООО «МСД Фармасьютикалс», Россия

Изменение № 3

Дата внесения Изменений «____» _____ 20___ г.

Старая редакция	Новая редакция
ПРИМЕНЕНИЕ ПРИ БЕРЕМЕННОСТИ И В ПЕРИОД ГРУДНОГО ВСКАРМЛИВАНИЯ Женщины детородного возраста в период лечения препаратом Ремикейд® и в течение по крайней мере 6 месяцев после его окончания должны использовать надежные методы контрацепции. **Беременность** Доступные обсервационные исследования беременных женщин, получавших препарат Ремикейд®, не показали повышенного риска возникновения серьезных пороков развития у живорожденных по сравнению с теми, кто принимал небиологические препараты. Однако результаты исследований по другим исходам родов различались между собой. В одном исследовании, проведенном в регистре беременных с ВЗК (воспалительными заболеваниями кишечника) в Северной Америке, применение препарата Ремикейд® не было связано с повышенной частотой само-	**ПРИМЕНЕНИЕ ПРИ БЕРЕМЕННОСТИ И В ПЕРИОД ГРУДНОГО ВСКАРМЛИВАНИЯ** Женщины детородного возраста в период лечения препаратом Ремикейд® и в течение по крайней мере 6 месяцев после его окончания должны использовать надежные методы контрацепции. **Беременность** Доступные обсервационные исследования беременных женщин, получавших препарат Ремикейд®, не показали повышенного риска возникновения серьезных пороков развития у живорожденных по сравнению с теми, кто принимал небиологические препараты. Однако результаты исследований по другим исходам родов различались между собой. В одном исследовании, проведенном в регистре беременных с ВЗК (воспалительными заболеваниями кишечника) в Северной Америке, применение препарата Ремикейд® не было связано с повышенной частотой само-

151209

СООТВЕТСТВУЕТ ЭКСПЕРТНОМУ ОТЧЕТУ
от 05.12.2022 № 28155
(ВЭ Изменение №3 к ЛП-№(4)-РГ-RU-25)

Старая редакция	Новая редакция
произвольных абортов / мертворождений, низкой массой тела при рождении, малым размером плода для гестационного возраста или инфекцией младенцев в первый год жизни по сравнению с применением небиологических препаратов. В другом исследовании, проведенном в Северной Европе среди пациентов с ВЗК и без ВЗК, применение препарата Ремикейд® в сочетании с иммунодепрессантами (в основном системными кортикостероидами и азатиоприном), но не препарата Ремикейд® в качестве монотерапии, было связано с повышенной частотой преждевременных родов, малого размера плода для гестационного возраста, низкой массы тела при рождении и госпитализации младенцев по поводу инфекции по сравнению с системным лечением небиологическими препаратами. Оба исследования потенциально могут противоречить друг другу (например, одновременный прием других лекарств или методов лечения не контролировался и тяжесть заболевания не оценивалась).	произвольных абортов / мертворождений, низкой массой тела при рождении, малым размером плода для гестационного возраста или инфекцией младенцев в первый год жизни по сравнению с применением небиологических препаратов. В другом исследовании, проведенном в Северной Европе среди пациентов с ВЗК и без ВЗК, применение препарата Ремикейд® в сочетании с иммунодепрессантами (в основном системными кортикостероидами и азатиоприном), но не препарата Ремикейд® в качестве монотерапии, было связано с повышенной частотой преждевременных родов, малого размера плода для гестационного возраста, низкой массы тела при рождении и госпитализации младенцев по поводу инфекции по сравнению с системным лечением небиологическими препаратами. Оба исследования потенциально могут противоречить друг другу (например, одновременный прием других лекарств или методов лечения не контролировался и тяжесть заболевания не оценивалась).
Влияние препарата Ремикейд® на репродуктивный потенциал неизвестно.	Влияние препарата Ремикейд® на репродуктивный потенциал неизвестно.
Данные, полученные примерно у 450 пациенток, получавших инфликсимаб во время беременности (в том числе около 230 в первом триместре), не выявляют непредвиденного воздействия на исход беременности.	Данные, полученные примерно у 450 пациенток, получавших инфликсимаб во время беременности (в том числе около 230 в первом триместре), не выявляют непредвиденного воздействия на исход беременности.
В результате ингибирования ФНОα прием инфликсимаба во время беременности может	В результате ингибирования ФНОα прием инфликсимаба во время беременности может

СООТВЕТСТВУЕТ ЭКСПЕРТНОМУ ОТЧЕТУ
от 05.12.2022 № 28155
(ВХОДЯЩИЙ № 1085259)

Старая редакция	Новая редакция
повлиять на нормальный иммунный ответ новорожденного. По данным исследований токсичности у мышей при использовании аналогичного антитела (селективно ингибирующего активность мышиного ФНОα) не было выявлено признаков токсичности для беременных самок, эмбриотоксичности или тератогенности.	повлиять на нормальный иммунный ответ новорожденного. По данным исследований токсичности у мышей при использовании аналогичного антитела (селективно ингибирующего активность мышиного ФНОα) не было выявлено признаков токсичности для беременных самок, эмбриотоксичности или тератогенности.
Имеющийся клинический опыт ограничен, и для исключения возможного риска использование инфликсимаба не рекомендуется во время беременности.	Имеющийся клинический опыт ограничен, и для исключения возможного риска использование инфликсимаба не рекомендуется во время беременности.
Инфликсимаб проникает через плаценту и обнаруживается в сыворотке крови новорожденных в течение 12 месяцев после рождения. Клиническое значение низких концентраций инфликсимаба в сыворотке крови для иммунного статуса младенцев неизвестно.	Инфликсимаб проникает через плаценту и обнаруживается в сыворотке крови новорожденных в течение 12 месяцев после рождения. Клиническое значение низких концентраций инфликсимаба в сыворотке крови для иммунного статуса младенцев неизвестно.
В результате внутриутробного воздействия инфликсимаба у новорожденных может быть увеличен риск возникновения инфекций, включая диссеминированную инфекцию, которая может привести к летальному исходу (см. разделы *«Взаимодействие с другими лекарственными препаратами»* и *«Особые указания»*).	В результате внутриутробного воздействия инфликсимаба у новорожденных может быть увеличен риск возникновения инфекций, включая диссеминированную инфекцию, которая может привести к летальному исходу (см. разделы *«Взаимодействие с другими лекарственными препаратами»* и *«Особые указания»*).
Период кормления грудью	**Период кормления грудью**
Препарат Ремикейд® был обнаружен в низких концентрациях в молоке у людей. Ожидается, что системное воздействие на ребенка, находящегося на грудном вскармливании, будет низким, поскольку инфликсимаб в значительной степени разлагается в желу-	Препарат Ремикейд® был обнаружен в низких концентрациях в молоке у людей и в сыворотке крови младенцев, находящихся на грудном вскармливании. Хотя ожидается, что системное воздействие на младенца, находящегося на грудном вскармливании,

СООТВЕТСТВУЕТ ЭКСПЕРТНОМУ ОТЧЕТУ
от 05.12.2022 № 28155
(Версия ИМЗ №4225259)

Старая редакция	Новая редакция
дочно-кишечном тракте. 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 Ремикейд® во время кормления грудью следует учитывать важность применения препарата для матери и пользу грудного вскармливания для здоровья младенца.	будет низким, поскольку инфликсимаб в значительной степени разлагается в желудочно-кишечном тракте, введение живых вакцин младенцу, находящемуся на грудном вскармливании, в случае, если в этот период мать применяет инфликсимаб, не рекомендуется. Исключение могут составить ситуации, если препарат не определяется в сыворотке крови младенца. 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 Ремикейд® во время кормления грудью следует учитывать важность применения препарата для матери и пользу грудного вскармливания для здоровья младенца.
Влияние на фертильность Данные исследований недостаточны для заключения о влиянии инфликсимаба на фертильность и репродуктивную функцию.	**Влияние на фертильность** Данные исследований недостаточны для заключения о влиянии инфликсимаба на фертильность и репродуктивную функцию.
ПОБОЧНОЕ ДЕЙСТВИЕ Инфекции верхних дыхательных путей являлись наиболее частыми нежелательными реакциями, о которых сообщалось в клинических исследованиях. Их частота составляла 25,3% у пациентов, получавших инфликсимаб, по сравнению с 16,5% у контрольной группы. Наиболее серьезные нежелательные реакции, связанные с использованием ингибиторов ФНО, которые сообщались при	**ПОБОЧНОЕ ДЕЙСТВИЕ** Инфекции верхних дыхательных путей являлись наиболее частыми нежелательными реакциями, о которых сообщалось в клинических исследованиях. Их частота составляла 25,3% у пациентов, получавших инфликсимаб, по сравнению с 16,5% у контрольной группы. Наиболее серьезные нежелательные реакции, связанные с использованием ингибиторов ФНО, которые сообщались при

СООТВЕТСТВУЕТ ЭКСПЕРТНОМУ ОТЧЕТУ
от 05.12.2022 № 28155
(Версия 1 МЗ №4225259)

Старая редакция	Новая редакция
применении препарата Ремикейд®, включали реактивацию вируса гепатита В, хроническую сердечную недостаточность, серьезные инфекции (включая сепсис, оппортунистические инфекции и туберкулез), сывороточную болезнь (реакции гиперчувствительности замедленного типа), гематологические реакции, системную красную волчанку/волчаночноподобный синдром, демиелинизирующий синдром, гепатобилиарные нарушения, лимфому, гепатолиенальную Т-клеточную лимфому, лейкоз, карциному Меркеля, меланому, злокачественные новообразования у детей, саркоидоз/реакции по типу саркоидоза, интестинальный или перианальный абсцесс (при болезни Крона) и серьезные инфузионные реакции (см. раздел *«Особые указания»*). У пациентов, получавших препарат Ремикейд®, очень редко сообщалось о гемофагоцитарном лимфогистиоцитозе (ГЛГ).	применении препарата Ремикейд®, включали реактивацию вируса гепатита В, хроническую сердечную недостаточность, серьезные инфекции (включая сепсис, оппортунистические инфекции и туберкулез), сывороточную болезнь (реакции гиперчувствительности замедленного типа), гематологические реакции, системную красную волчанку/волчаночноподобный синдром, демиелинизирующий синдром, гепатобилиарные нарушения, лимфому, гепатолиенальную Т-клеточную лимфому, лейкоз, карциному Меркеля, меланому, злокачественные новообразования у детей, саркоидоз/реакции по типу саркоидоза, интестинальный или перианальный абсцесс (при болезни Крона) и серьезные инфузионные реакции (см. раздел *«Особые указания»*). У пациентов, получавших препарат Ремикейд®, очень редко сообщалось о гемофагоцитарном лимфогистиоцитозе (ГЛГ).
Таблица нежелательных реакций В таблице 1 перечислены нежелательные реакции (в том числе с летальным исходом), наблюдавшиеся в клинических исследованиях и сообщенные в пострегистрационный период. Неблагоприятные реакции по системам организма распределены по частоте на следующие категории: очень частые (≥1/10), частые (≥1/100 и <1/10), нечастые (≥1/1000 и <1/100), редкие (≥1/10000 и <1/1000) и очень редкие (<1/10000), неизвестно (частота не может быть оценена на основании имеющихся данных). В каждой колонке нежела-	**Таблица нежелательных реакций** В таблице 1 перечислены нежелательные реакции (в том числе с летальным исходом), наблюдавшиеся в клинических исследованиях и сообщенные в пострегистрационный период. Неблагоприятные реакции по системам организма распределены по частоте на следующие категории: очень частые (≥1/10), частые (≥1/100 и <1/10), нечастые (≥1/1000 и <1/100), редкие (≥1/10000 и <1/1000) и очень редкие (<1/10000), неизвестно (частота не может быть оценена на основании имеющихся данных). В каждой колонке нежела-

СООТВЕТСТВУЕТ ЭКСПЕРТНОМУ ОТЧЕТУ
от 05.12.2022 № 28155
(ВЭ Медицина МЗ №1225259)

Старая редакция			Новая редакция		
тельные реакции расположены в порядке убывания серьезности. **Таблица 1.** Нежелательные явления, выявленные при клинических исследованиях и в пострегистрационный период.			тельные реакции расположены в порядке убывания серьезности. **Таблица 1.** Нежелательные явления, выявленные при клинических исследованиях и в пострегистрационный период.		
Класс система/орган	Частота реакции	Характер реакции	Класс система/орган	Частота реакции	Характер реакции
Инфекционные и паразитарные заболевания	очень частые	вирусные инфекции (например, грипп, герпес)	Инфекционные и паразитарные заболевания	очень частые	вирусные инфекции (например, грипп, герпес)
	частые	бактериальные инфекции (например, сепсис, целлюлит, абсцесс)		частые	бактериальные инфекции (например, сепсис, целлюлит, абсцесс)
	нечастые	туберкулез, грибковые инфекции (например, кандидоз)		нечастые	туберкулез, грибковые инфекции (например, кандидоз)
	редкие	менингит, оппортунистические инфекции (такие как инвазивные грибковые инфекции (пневмоцистоз, гистоплазмоз, аспергиллез, кокцидиомикоз, криптококкоз, бластомикоз), бактериальные инфекции (атипичная микобактериальная инфекция, листериоз, сальмонеллез) и вирусные инфекции (цитомегаловирусная инфекция)), паразитарные инфекции, реактивация гепатита В		редкие	менингит, оппортунистические инфекции (такие как инвазивные грибковые инфекции (пневмоцистоз, гистоплазмоз, аспергиллез, кокцидиомикоз, криптококкоз, бластомикоз), бактериальные инфекции (атипичная микобактериальная инфекция, листериоз, сальмонеллез) и вирусные инфекции (цитомегаловирусная инфекция)), паразитарные инфекции, реактивация гепатита В
	неизвестно	заражение после вакцинации (в результате внутриутробного воздействия инфликсимаба)*		неизвестно	заражение после вакцинации (в результате внутриутробного воздействия инфликсимаба)*
Доброкачественные,	редкие	лимфома, неходжкинская	Доброкачественные,	редкие	лимфома, неходжкинская

СООТВЕТСТВУЕТ ЭКСПЕРТНОМУ ОТЧЕТУ
от 05.12.2022 № 28155
(Версия МЗ №1325259)

Старая редакция			Новая редакция		
злокачественные и неуточненные новообразования (включая кисты и полипы)		лимфома, болезнь Ходжкина, лейкоз, меланома, рак шейки матки	злокачественные и неуточненные новообразования (включая кисты и полипы)		лимфома, болезнь Ходжкина, лейкоз, меланома, рак шейки матки
	неизвестно	гепатолиенальная Т-клеточная лимфома (подростки и молодые люди с болезнью Крона и язвенным колитом), карцинома Меркеля		неизвестно	гепатолиенальная Т-клеточная лимфома (подростки и молодые люди с болезнью Крона и язвенным колитом), карцинома Меркеля
Нарушения со стороны крови и лимфатической системы	частые	нейтропения, лейкопения, анемия, лимфаденопатия	Нарушения со стороны крови и лимфатической системы	частые	нейтропения, лейкопения, анемия, лимфаденопатия
	нечастые	тромбоцитопения, лимфопения, лимфоцитоз		нечастые	тромбоцитопения, лимфопения, лимфоцитоз
	редкие	агранулоцитоз (включая новорожденных после внутриутробного воздействия инфликсимаба), тромботическая тромбоцитопеническая пурпура, панцитопения, гемолитическая анемия, идиопатическая тромбоцитопеническая пурпура		редкие	агранулоцитоз (включая новорожденных после внутриутробного воздействия инфликсимаба), тромботическая тромбоцитопеническая пурпура, панцитопения, гемолитическая анемия, идиопатическая тромбоцитопеническая пурпура
Нарушения со стороны иммунной системы	частые	респираторные аллергические реакции	Нарушения со стороны иммунной системы	частые	респираторные аллергические реакции
	нечастые	анафилактические реакции, волчаночноподобный синдром, сывороточная болезнь или реакции по типу сывороточной болезни		нечастые	анафилактические реакции, волчаночноподобный синдром, сывороточная болезнь или реакции по типу сывороточной болезни
	редкие	анафилактический шок, васкулит, реакции по типу саркоидоза		редкие	анафилактический шок, васкулит, реакции по типу саркоидоза
Нарушения психики	частые	депрессия, бессонница	Нарушения психики	частые	депрессия, бессонница
	нечастые	амнезия, беспокойство, спутанность сознания, сонливость,		нечастые	амнезия, беспокойство, спутанность сознания, сонливость,

СООТВЕТСТВУЕТ ЭКСПЕРТНОМУ ОТЧЕТУ
от 05.12.2022 № 28155
(Взамен ИМЗ №1225259)

Старая редакция			Новая редакция		
		нервозность			нервозность
	редкие	апатия		редкие	апатия
Нарушения со стороны нервной системы	очень частые	головная боль	Нарушения со стороны нервной системы	очень частые	головная боль
	частые	вертиго, головокружение, гипостезия, парестезия		частые	вертиго, головокружение, гипостезия, парестезия
	нечастые	эпилептический припадок, нейропатия		нечастые	эпилептический припадок, нейропатия
	редкие	поперечный миелит, демиелинизирующие нарушения центральной нервной системы (по типу рассеяного склероза, неврита зрительного нерва), демиелинизирующие нарушения периферической нервной системы (синдром Гийена-Барре, хроническая воспалительная демиелинизирующая полинейропатия и мультифокальная моторная нейропатия), острые нарушения мозгового кровообращения, развившиеся в течение примерно 24 часов после начала инфузии		редкие	поперечный миелит, демиелинизирующие нарушения центральной нервной системы (по типу рассеяного склероза, неврита зрительного нерва), демиелинизирующие нарушения периферической нервной системы (синдром Гийена-Барре, хроническая воспалительная демиелинизирующая полинейропатия и мультифокальная моторная нейропатия), острые нарушения мозгового кровообращения, развившиеся в течение примерно 24 часов после начала инфузии, орбитальный апекс-синдром
Нарушения со стороны органа зрения	частые	конъюнктивит	Нарушения со стороны органа зрения	частые	конъюнктивит
	нечастые	кератит, периорбитальный отек, мейобит		нечастые	кератит, периорбитальный отек, мейобит
	редкие	эндофтальмит		редкие	эндофтальмит
	неизвестно	транзиторная потеря зрения во время или в течение 2 часов после инфузии		неизвестно	транзиторная потеря зрения во время или в течение 2 часов после инфузии
Нарушения со стороны сердца	частые	тахикардия, ощущение сердцебиения	Нарушения со стороны сердца	частые	тахикардия, ощущение сердцебиения
	нечастые	сердечная		нечастые	сердечная

СООТВЕТСТВУЕТ ЭКСПЕРТНОМУ ОТЧЕТУ
от 05.12.2022 № 28155
(Версия МЗ №4325259)

Старая редакция			Новая редакция		
		недостаточность (возникновение и ухудшение), аритмия (включая случаи развившиеся в течение 24 часов после начала инфузии), обморок, брадикардия			недостаточность (возникновение и ухудшение), аритмия (включая случаи развившиеся в течение 24 часов после начала инфузии), обморок, брадикардия
	редкие	цианоз, перикардиальный выпот, ишемия миокарда/инфаркт миокарда в течение 24 часов после начала инфузии		редкие	цианоз, перикардиальный выпот, ишемия миокарда/инфаркт миокарда в течение 24 часов после начала инфузии
Нарушения со стороны сосудов	частые	снижение артериального давления, повышение артериального давления, экхимоз, сильные «приливы», «приливы»	Нарушения со стороны сосудов	частые	снижение артериального давления, повышение артериального давления, экхимоз, сильные «приливы», «приливы»
	нечастые	нарушение периферического кровообращения, тромбофлебит, гематома		нечастые	нарушение периферического кровообращения, тромбофлебит, гематома
	редкие	циркуляторная недостаточность, петехия, спазм сосудов		редкие	циркуляторная недостаточность, петехия, спазм сосудов
Нарушения со стороны дыхательной системы, органов грудной клетки и средостения	очень частые	инфекции верхних дыхательных путей, синусит	Нарушения со стороны дыхательной системы, органов грудной клетки и средостения	очень частые	инфекции верхних дыхательных путей, синусит
	частые	инфекции нижних дыхательных путей (например, бронхит, пневмония), одышка, носовое кровотечение		частые	инфекции нижних дыхательных путей (например, бронхит, пневмония), одышка, носовое кровотечение
	нечастые	отек легких, бронхоспазм, плеврит, плевральный выпот		нечастые	отек легких, бронхоспазм, плеврит, плевральный выпот
	редкие	интерстициальная болезнь легких (включая быстрое прогрессирование болезни, легочный фиброз и пневмонит)		редкие	интерстициальная болезнь легких (включая быстрое прогрессирование болезни, легочный фиброз и пневмонит)
Нарушения со стороны желудочно-кишечного тракта	очень частые	боль в животе, тошнота	Нарушения со стороны желудочно-кишечного тракта	очень частые	боль в животе, тошнота
	частые	желудочно-кишечное кровотечение, диарея, дис-		частые	желудочно-кишечное кровотечение, диарея, дис-

СООТВЕТСТВУЕТ ЭКСПЕРТНОМУ ОТЧЕТУ
от 05.12.2022 № 28155
(Версия ИМЗ №4325259)

Старая редакция			Новая редакция		
		пепсия, желудочно-пищеводный рефлюкс, запор			пепсия, желудочно-пищеводный рефлюкс, запор
	нечастые	перфорация кишечника, стеноз кишечника, дивертикулит, панкреатит, хейлит		нечастые	перфорация кишечника, стеноз кишечника, дивертикулит, панкреатит, хейлит
Нарушения со стороны печени и желчевыводящих путей	частые	нарушение функции печени, повышение «печеночных» трансаминаз	Нарушения со стороны печени и желчевыводящих путей	частые	нарушение функции печени, повышение «печеночных» трансаминаз
	нечастые	гепатит, повреждение гепатоцитов, холецистит		нечастые	гепатит, повреждение гепатоцитов, холецистит
	редкие	аутоиммунный гепатит, желтуха		редкие	аутоиммунный гепатит, желтуха
	неизвестно	печеночная недостаточность		неизвестно	печеночная недостаточность
Нарушения со стороны кожи и подкожных тканей	частые	появление или ухудшение псориаза, включая пустулезный псориаз (преимущественно ладонно-подошвенная форма), крапивница, сыпь, зуд, повышенная потливость, сухость кожи, грибковый дерматит, экзема, алопеция	Нарушения со стороны кожи и подкожных тканей	частые	появление или ухудшение псориаза, включая пустулезный псориаз (преимущественно ладонно-подошвенная форма), крапивница, сыпь, зуд, повышенная потливость, сухость кожи, грибковый дерматит, экзема, алопеция
	нечастые	буллезная сыпь, онихомикоз, себорея, фурункулез, розацеа, папиллома кожи, гиперкератоз, нарушение пигментации кожи		нечастые	буллезная сыпь, онихомикоз, себорея, фурункулез, розацеа, папиллома кожи, гиперкератоз, нарушение пигментации кожи
	редкие	токсический эпидермальный некролиз, синдром Стивенса-Джонсона, мультиформная эритема, фурункулез, линеарный IgA-зависимый буллезный дерматоз (LABD), острый генерализованный экзентематозный пустулез (AGEP), лихеноидные реакции		редкие	токсический эпидермальный некролиз, синдром Стивенса-Джонсона, мультиформная эритема, фурункулез, линеарный IgA-зависимый буллезный дерматоз (LABD), острый генерализованный экзентематозный пустулез (AGEP), лихеноидные реакции
Нарушения со стороны	частые	артралгия, миалгия, боль в спине	Нарушения со стороны	частые	артралгия, миалгия, боль в спине

СООТВЕТСТВУЕТ ЭКСПЕРТНОМУ ОТЧЕТУ
от 05.12.2022 № 28155
(ВЭ Медицина МЗ №4335259)

Старая редакция		
скелетно-мышечной и соединительной ткани		
Нарушения со стороны почек и мочевыводящих путей	частые	инфекция мочевыводящих путей
	нечастые	пиелонефрит
Нарушения со стороны половых органов и молочной железы	нечастые	вагинит
Общие расстройства и нарушения в месте введения	очень частые	инфузионные реакции, боль
	частые	боль в груди, утомляемость, лихорадка, реакции в месте введения, озноб, отек
	нечастые	замедленное заживление ран
	редкие	образование гранулематозных очагов
Лабораторные и инструментальные данные	нечастые	образование аутоантител
	редкие	нарушение выработки факторов комплемента

*включая бычий туберкулез (диссеминированная БЦЖ инфекция), см. раздел *«Особые указания»*.

Инфузионные реакции

В качестве таковых при проведении клинических исследований рассматривались любые нежелательные реакции, возникшие во время инфузии или в течение 1 часа после нее. В клинических исследованиях 3 фазы частота развития инфузионных реакций в группе препарата Ремикейд® составила около 18% и около 5% – в группе плацебо. В целом частота инфузионных реакций у пациентов, получавших монотерапию инфликсимабом, была выше, чем у пациентов, получавших инфликсимаб с одновременным исполь-

Новая редакция		
скелетно-мышечной и соединительной ткани		
Нарушения со стороны почек и мочевыводящих путей	частые	инфекция мочевыводящих путей
	нечастые	пиелонефрит
Нарушения со стороны половых органов и молочной железы	нечастые	вагинит
Общие расстройства и нарушения в месте введения	очень частые	инфузионные реакции, боль
	частые	боль в груди, утомляемость, лихорадка, реакции в месте введения, озноб, отек
	нечастые	замедленное заживление ран
	редкие	образование гранулематозных очагов
Лабораторные и инструментальные данные	нечастые	образование аутоантител
	редкие	нарушение выработки факторов комплемента

*включая бычий туберкулез (диссеминированная БЦЖ инфекция), см. раздел *«Особые указания»*.

Инфузионные реакции

В качестве таковых при проведении клинических исследований рассматривались любые нежелательные реакции, возникшие во время инфузии или в течение 1 часа после нее. В клинических исследованиях 3 фазы частота развития инфузионных реакций в группе препарата Ремикейд® составила около 18% и около 5% – в группе плацебо. В целом частота инфузионных реакций у пациентов, получавших монотерапию инфликсимабом, была выше, чем у пациентов, получавших инфликсимаб с одновременным исполь-

СООТВЕТСТВУЕТ ЭКСПЕРТНОМУ ОТЧЕТУ
от 05.12.2022 № 28155
(Версия инструкции МЗ №1035259)

Старая редакция	Новая редакция
зованием 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 неделю), у 27% в поддерживающем периоде (с 7 до 54 недели) развились повторные реакции. Из пациентов, у которых в индукционном периоде инфузионные реакции зафиксированы не были, у 9% отмечалось развитие данных реакций в поддерживающем периоде.	зованием 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 неделю), у 27% в поддерживающем периоде (с 7 до 54 недели) развились повторные реакции. Из пациентов, у которых в индукционном периоде инфузионные реакции зафиксированы не были, у 9% отмечалось развитие данных реакций в поддерживающем периоде.
В клиническом исследовании ASPIRE у пациентов с ревматоидным артритом, перенесших как минимум три 2-х часовые инфузии препарата Ремикейд® без серьезных инфузионных реакций, допускалось сокращение продолжительности инфузий до не менее 40 мин. 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. У 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 ASPIRE у пациентов с ревматоидным артритом, перенесших как минимум три 2-х часовые инфузии препарата Ремикейд® без серьезных инфузионных реакций, допускалось сокращение продолжительности инфузий до не менее 40 мин. 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. У 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	В клиническом исследовании SONIC у

СООТВЕТСТВУЕТ ЭКСПЕРТНОМУ ОТЧЕТУ
от 05.12.2022 № 28155
(ВЭ Медицинский МЗ №4225259)

Старая редакция	Новая редакция
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.	пациентов с болезнью Крона инфузионные реакции были зарегистрированы у 16,6% (27 из 163) пациентов, получавших монотерапию инфликсимабом, у 5% (9 из 179) пациентов, получавших комбинированную терапию инфликсимабом и азатиоприном, у 5,6% (9 из 161), получавших монотерапию азатиоприном. Одна серьезная инфузионная реакция была зарегистрирована (менее 1% пациентов) в группе монотерапии инфликсимабом.
В пострегистрационном периоде при применении препарата Ремикейд® отмечались случаи развития припадков и анафилактоидных реакций, включая отек глотки/гортани и выраженный бронхоспазм (см. раздел *«Особые указания»*). Сообщалось о случаях преходящей потери зрения, развившихся во время 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 сообщались случаи острого нарушения мозгового кровообращения, развившиеся в течение примерно 24 ч после инфузии препарата Ремикейд®.	В пострегистрационном периоде при применении препарата Ремикейд® отмечались случаи развития припадков и анафилактоидных реакций, включая отек глотки/гортани и выраженный бронхоспазм (см. раздел *«Особые указания»*). Сообщалось о случаях преходящей потери зрения, развившихся во время 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 сообщались случаи острого нарушения мозгового кровообращения, развившиеся в течение примерно 24 ч после инфузии препарата Ремикейд®.
Инфузионные реакции после повторного введения препарата Ремикейд®	***Инфузионные реакции после повторного введения препарата Ремикейд®***
Было проведено клиническое исследование у пациентов с псориазом средней или тяжелой степени для оценки эффективности и безопасности долгосрочной поддерживающей терапии по сравнению с индукционным ре-	Было проведено клиническое исследование у пациентов с псориазом средней или тяжелой степени для оценки эффективности и безопасности долгосрочной поддерживающей терапии по сравнению с индукционным ре-

СООТВЕТСТВУЕТ ЭКСПЕРТНОМУ ОТЧЕТУ
от 05.12.2022 № 28155
(Версия ИМЗ №4225259)

Старая редакция	Новая редакция
жимом использования препарата Ремикейд® (максимум 4 инфузии на 0, 2, 6 и 14 неделях) после обострения заболевания. Пациенты не получали сопутствующую терапию иммунодепрессантами. В группе индукционной терапии серьезные инфузионные реакции развивались у 4% (8 из 219) пациентов по сравнению с менее 1% (1 из 222) в группе поддерживающей терапии. Большинство серьезных инфузионных реакций было отмечено во время 2-ой инфузии (неделя 2). Интервал между последней поддерживающей дозой и первой повторной индукционной дозой составлял от 35 до 231 дня. Симптомы включали (но не ограничивались) диспноэ, крапивницу, отек лица и снижение артериального давления. Во всех случаях после прекращения терапии препаратом Ремикейд® и/или в начале другой терапии признаки и симптомы полностью проходили.	жимом использования препарата Ремикейд® (максимум 4 инфузии на 0, 2, 6 и 14 неделях) после обострения заболевания. Пациенты не получали сопутствующую терапию иммунодепрессантами. В группе индукционной терапии серьезные инфузионные реакции развивались у 4% (8 из 219) пациентов по сравнению с менее 1% (1 из 222) в группе поддерживающей терапии. Большинство серьезных инфузионных реакций было отмечено во время 2-ой инфузии (неделя 2). Интервал между последней поддерживающей дозой и первой повторной индукционной дозой составлял от 35 до 231 дня. Симптомы включали (но не ограничивались) диспноэ, крапивницу, отек лица и снижение артериального давления. Во всех случаях после прекращения терапии препаратом Ремикейд® и/или в начале другой терапии признаки и симптомы полностью проходили.
Реакции гиперчувствительности замедленного типа (ГЗТ) В клинических исследованиях реакции ГЗТ были нечастыми и происходили, если интервал перед повторным введением препарата Ремикейд® составлял менее 1 года. В исследованиях псориаза реакции ГЗТ происходили в начале курса терапии. Признаки и симптомы включали миалгию и/или артралгию, сопровождающиеся лихорадкой и/или сыпью. У некоторых пациентов отмечались зуд, отек лица, губ или рук, дисфагия, крапивница, боль в горле и головная боль.	**Реакции гиперчувствительности замедленного типа (ГЗТ)** В клинических исследованиях реакции ГЗТ были нечастыми и происходили, если интервал перед повторным введением препарата Ремикейд® составлял менее 1 года. В исследованиях псориаза реакции ГЗТ происходили в начале курса терапии. Признаки и симптомы включали миалгию и/или артралгию, сопровождающиеся лихорадкой и/или сыпью. У некоторых пациентов отмечались зуд, отек лица, губ или рук, дисфагия, крапивница, боль в горле и головная боль.
Данных о числе случаев развития реакций	Данных о числе случаев развития реакций

СООТВЕТСТВУЕТ ЭКСПЕРТНОМУ ОТЧЕТУ
от 05.12.2022 № 28155
(ВЭ Экспертиз МЗ №42252598)

Старая редакция	Новая редакция
ГЗТ, если интервал перед повторным введением приема препарата Ремикейд® составлял более 1 года, недостаточно. Однако ограниченные данные клинических исследований предполагают увеличенный риск развития реакций ГЗТ при увеличении интервала без приема препарата Ремикейд® (см. раздел *«Особые указания»*).	ГЗТ, если интервал перед повторным введением приема препарата Ремикейд® составлял более 1 года, недостаточно. Однако ограниченные данные клинических исследований предполагают увеличенный риск развития реакций ГЗТ при увеличении интервала без приема препарата Ремикейд® (см. раздел *«Особые указания»*).
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%.	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	**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.	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 с одновременной терапией любыми иммунодепрессантами и у 24% без терапии иммунодепрессантами. У 8% пациентов с ревматоидным артритом, получавших рекомендованные для повторной терапии дозы инфликсимаба одновременно с метотрексатом, обнаруживали антитела к инфликсимабу. У 15% пациентов с псориатическим артритом, которые получали инфузии 5 мг/кг	В клинических исследованиях при однократном и многократном введении инфликсимаба в дозах от 1 до 20 мг/кг антитела к инфликсимабу обнаруживались у 14% пациентов с одновременной терапией любыми иммунодепрессантами и у 24% без терапии иммунодепрессантами. У 8% пациентов с ревматоидным артритом, получавших рекомендованные для повторной терапии дозы инфликсимаба одновременно с метотрексатом, обнаруживали антитела к инфликсимабу. У 15% пациентов с псориатическим артритом, которые получали инфузии 5 мг/кг

СООТВЕТСТВУЕТ ЭКСПЕРТНОМУ ОТЧЕТУ
от 05.12.2022 № 28155
(ФГБУ «НЦЭМП» МЗ РФ)

Старая редакция	Новая редакция
инфликсимаба 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 увеличивалось в 2–3 раза. В связи с ограничениями метода определения антител отрицательный результат не исключал наличия антител к инфликсимабу. У некоторых пациентов с высоким титром антител были признаки уменьшения эффективности терапии инфликсимабом. Примерно у 28% пациентов с псориазом, получавших терапию инфликсимабом в поддерживающем режиме без одновременного применения иммуномодуляторов, обнаруживались антитела к инфликсимабу.	инфликсимаба 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 увеличивалось в 2–3 раза. В связи с ограничениями метода определения антител отрицательный результат не исключал наличия антител к инфликсимабу. У некоторых пациентов с высоким титром антител были признаки уменьшения эффективности терапии инфликсимабом. Примерно у 28% пациентов с псориазом, получавших терапию инфликсимабом в поддерживающем режиме без одновременного применения иммуномодуляторов, обнаруживались антитела к инфликсимабу.
Инфекции У пациентов, получавших препарат Ремикейд®, наблюдались туберкулез, бактериальные инфекции, включая сепсис и пневмонию, инвазивные грибковые, вирусные или другие оппортунистические инфекции. Некоторые из этих инфекций были летальны, наиболее часто сообщавшиеся оппортунистические инфекции с уровнем смертности более 5% включали пневмоцистоз, кандидоз, листериоз и аспергиллез.	**Инфекции** У пациентов, получавших препарат Ремикейд®, наблюдались туберкулез, бактериальные инфекции, включая сепсис и пневмонию, инвазивные грибковые, вирусные или другие оппортунистические инфекции. Некоторые из этих инфекций были летальны, наиболее часто сообщавшиеся оппортунистические инфекции с уровнем смертности более 5% включали пневмоцистоз, кандидоз, листериоз и аспергиллез.

СООТВЕТСТВУЕТ ЭКСПЕРТНОМУ ОТЧЕТУ
от 05.12.2022 № 28155
(ВЭ Изменение МЗ №4335259)

Старая редакция	Новая редакция
В клинических исследованиях в группе терапии препаратом Ремикейд®, 36% пациентов дополнительно получали антиинфекционную терапию по сравнению с 25% таких пациентов, в группе плацебо.	В клинических исследованиях в группе терапии препаратом Ремикейд®, 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 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.	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	**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 плаце-	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 плаце-

СООТВЕТСТВУЕТ ЭКСПЕРТНОМУ ОТЧЕТУ
от 05.12.2022 № 28155
(Взамен ИМЗ №4325259)

Старая редакция	Новая редакция
бо (941 пациенто-лет).	бо (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).	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.	Случаи злокачественных новообразований, включая лимфому, также сообщались в пострегистрационном периоде.
В клиническом исследовании, включавшем пациентов с ХОБЛ (средней или тяжелой степени), которые курили или являлись бывшими курильщиками, 157 взрослых пациентов получили терапию препаратом Ремикейд® в дозах, схожих с дозами для терапии ревматоидного артрита и болезни Крона. У 9 из этих пациентов развились злокачественные новообразования, в том числе 1 случай лимфомы. Медиана длительности последующего наблюдения составляла 0,8 лет (частота случаев 5,7% (95% ДИ 2,65–10,6%)). Зарегистрирован 1 случай злокачественного новообразования в контрольной группе 77 пациентов (медиана длительности последующего наблюдения 0,8 лет, частота 1,3% (95% ДИ 0,03–7,0%)). Большинство злокачественных новообразований диагностировались в легких или голове и шее.	В клиническом исследовании, включавшем пациентов с ХОБЛ (средней или тяжелой степени), которые курили или являлись бывшими курильщиками, 157 взрослых пациентов получили терапию препаратом Ремикейд® в дозах, схожих с дозами для терапии ревматоидного артрита и болезни Крона. У 9 из этих пациентов развились злокачественные новообразования, в том числе 1 случай лимфомы. Медиана длительности последующего наблюдения составляла 0,8 лет (частота случаев 5,7% (95% ДИ 2,65–10,6%)). Зарегистрирован 1 случай злокачественного новообразования в контрольной группе 77 пациентов (медиана длительности последующего наблюдения 0,8 лет, частота 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 паци-	Ретроспективное когортное популяционное исследование выявило повышенную заболеваемость раком шейки матки у женщин с ревматоидным артритом, получавших лечение инфликсимабом, по сравнению с паци-

СООТВЕТСТВУЕТ ЭКСПЕРТНОМУ ОТЧЕТУ
от 05.12.2022 № 28155
(Версия ИМЗ №4325259)

Старая редакция	Новая редакция
ентками, которые ранее не получали биологические препараты или общепопуляционным уровнем, в том числе пациенток старше 60 лет.	ентками, которые ранее не получали биологические препараты или общепопуляционным уровнем, в том числе пациенток старше 60 лет.
В пострегистрационном периоде сообщались случаи гепатолиенальной Т-клеточной лимфомы у пациентов, получавших препарат Ремикейд®. Подавляющее большинство случаев было зарегистрировано у пациентов с болезнью Крона и язвенным колитом, и большинство пациентов были подростками или молодыми взрослыми мужского пола.	В пострегистрационном периоде сообщались случаи гепатолиенальной Т-клеточной лимфомы у пациентов, получавших препарат Ремикейд®. Подавляющее большинство случаев было зарегистрировано у пациентов с болезнью Крона и язвенным колитом, и большинство пациентов были подростками или молодыми взрослыми мужского пола.
Сердечно-сосудистая недостаточность	**Сердечно-сосудистая недостаточность**
Во II фазе клинического исследования препарата Ремикейд® у пациентов с хронической сердечной недостаточностью было отмечено увеличение смертности в связи с нарастанием сердечной недостаточности на фоне терапии препаратом Ремикейд®, 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 ≤35%) получали 3 инфузии препарата Ремикейд® 5 мг/кг, 10 мг/кг или плацебо в течение 6 недель. На 38 неделе 9 из 101 пациента, получавших препарат Ремикейд® (2 пациента, получавших 5 мг/кг и 7 пациентов, получавших 10 мг/кг), умерли, по сравнению с одной	Во II фазе клинического исследования препарата Ремикейд® у пациентов с хронической сердечной недостаточностью было отмечено увеличение смертности в связи с нарастанием сердечной недостаточности на фоне терапии препаратом Ремикейд®, 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 ≤35%) получали 3 инфузии препарата Ремикейд® 5 мг/кг, 10 мг/кг или плацебо в течение 6 недель. На 38 неделе 9 из 101 пациента, получавших препарат Ремикейд® (2 пациента, получавших 5 мг/кг и 7 пациентов, получавших 10 мг/кг), умерли, по сравнению с одной

СООТВЕТСТВУЕТ ЭКСПЕРТНОМУ ОТЧЕТУ
от 05.12.2022 № 28155
(Версия ИМЗ №4225259)

Старая редакция	Новая редакция
смертью в группе плацебо (49 пациентов). В пострегистрационном периоде также сообщалось о случаях нарастания сердечной недостаточности на фоне применения препарата Ремикейд® 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. **Изменения со стороны печени и желчевыводящих путей** В клинических исследованиях у пациентов на фоне терапии препаратом Ремикейд® наблюдалось слабое или умеренное повышение активности АЛТ и АСТ без развития выраженного повреждения печени. Наблюдалось повышение АЛТ до уровня, равного или превышающего 5-кратное значение верхнего предела нормы (см. таблицу 2). Повышение активности аминотрансфераз (АЛТ в большей степени, чем АСТ) отмечалось чаще в группе пациентов, получавших препарат Ремикейд®, чем в контрольной группе. Такое повышение активности аминотрансфераз отмечалось как в случае применения препарата Ремикейд® в качестве монотерапии, так и при его применении в комбинации с другими иммунодепрессантами. В большинстве случаев повышение активности аминотрансфераз было преходящим, однако у небольшого числа пациентов это повышение было более продолжительным. В целом,	смертью в группе плацебо (49 пациентов). В пострегистрационном периоде также сообщалось о случаях нарастания сердечной недостаточности на фоне применения препарата Ремикейд® 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. **Изменения со стороны печени и желчевыводящих путей** В клинических исследованиях у пациентов на фоне терапии препаратом Ремикейд® наблюдалось слабое или умеренное повышение активности АЛТ и АСТ без развития выраженного повреждения печени. Наблюдалось повышение АЛТ до уровня, равного или превышающего 5-кратное значение верхнего предела нормы (см. таблицу 2). Повышение активности аминотрансфераз (АЛТ в большей степени, чем АСТ) отмечалось чаще в группе пациентов, получавших препарат Ремикейд®, чем в контрольной группе. Такое повышение активности аминотрансфераз отмечалось как в случае применения препарата Ремикейд® в качестве монотерапии, так и при его применении в комбинации с другими иммунодепрессантами. В большинстве случаев повышение активности аминотрансфераз было преходящим, однако у небольшого числа пациентов это повышение было более продолжительным. В целом,

СООТВЕТСТВУЕТ ЭКСПЕРТНОМУ ОТЧЕТУ
от 05.12.2022 № 28155
(ВЭ Медицина МЗ №1225259)

Старая редакция

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 препаратом Ремикейд® или менялась сопутствующая терапия.

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

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%

Новая редакция

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 препаратом Ремикейд® или менялась сопутствующая терапия.

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

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%

СООТВЕТСТВУЕТ ЭКСПЕРТНОМУ ОТЧЕТУ
от 05.12.2022 № 28155
(Версия МЗ №4325259)

Старая редакция								
Псориаз (бляшечный)	281	1175	16,1	50,1	0,4%	7,7%	0,0%	3,4%

[1] Пациенты группы плацебо получали метотрексат, пациенты группы инфликсимаба получали инфликсимаб и метотрексат.
[2] Пациенты группы плацебо двух клинических исследований третьей фазы болезни Крона (ACCENT I и ACCENT II) получали 5 мг/кг инфликсимаба 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 фазы 3b пациенты группы плацебо в дополнение к инфузиям плацебо получали азатиоприн 2,5 мг/кг/день в качестве активного контроля.
[3] Количество пациентов, у которых оценивали активность АЛТ.
[4] Медиана последующего наблюдения основана на количестве пациентов, получавших терапию.

Антинуклеарные антитела (АНА)/антитела к двуспиральной ДНК (дсДНК)

По данным клинических исследований приблизительно у половины от числа пациентов, получавших инфликсимаб, и примерно у 1/5 от числа пациентов, получавших плацебо, не имевших антиядерных антител (ANA) до терапии, на фоне терапии стали выявляться антиядерные антитела. Антитела к двуспиральной нативной ДНК (anti-dsDNA) 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.

Пациенты детского возраста

Пациенты детского возраста с болезнью Крона

Новая редакция								
Псориаз (бляшечный)	281	1175	16,1	50,1	0,4%	7,7%	0,0%	3,4%

[1] Пациенты группы плацебо получали метотрексат, пациенты группы инфликсимаба получали инфликсимаб и метотрексат.
[2] Пациенты группы плацебо двух клинических исследований третьей фазы болезни Крона (ACCENT I и ACCENT II) получали 5 мг/кг инфликсимаба 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 фазы 3b пациенты группы плацебо в дополнение к инфузиям плацебо получали азатиоприн 2,5 мг/кг/день в качестве активного контроля.
[3] Количество пациентов, у которых оценивали активность АЛТ.
[4] Медиана последующего наблюдения основана на количестве пациентов, получавших терапию.

Антинуклеарные антитела (АНА)/антитела к двуспиральной ДНК (дсДНК)

По данным клинических исследований приблизительно у половины от числа пациентов, получавших инфликсимаб, и примерно у 1/5 от числа пациентов, получавших плацебо, не имевших антиядерных антител (ANA) до терапии, на фоне терапии стали выявляться антиядерные антитела. Антитела к двуспиральной нативной ДНК (anti-dsDNA) 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.

Пациенты детского возраста

Пациенты детского возраста с болезнью Крона

СООТВЕТСТВУЕТ ЭКСПЕРТНОМУ ОТЧЕТУ
от 05.12.2022 № 28155
(ВЭ № [illegible] МЗ №4225259)

Старая редакция	Новая редакция
Следующие нежелательные явления отмечались чаще у детей, чем у взрослых пациентов с болезнью Крона (данные исследования REACH): анемия (10,7%), кровь в стуле (9,7%), лейкопения (8,7%), «приливы» (8,7%), вирусные инфекции (7,8%), нейтропения (6,8%), переломы костей (6,8%), бактериальные инфекции (5,8%), аллергические реакции со стороны дыхательных путей (5,8%).	Следующие нежелательные явления отмечались чаще у детей, чем у взрослых пациентов с болезнью Крона (данные исследования REACH): анемия (10,7%), кровь в стуле (9,7%), лейкопения (8,7%), «приливы» (8,7%), вирусные инфекции (7,8%), нейтропения (6,8%), переломы костей (6,8%), бактериальные инфекции (5,8%), аллергические реакции со стороны дыхательных путей (5,8%).
Инфузионные реакции	*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.	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	*Иммуногенность*
Антитела к инфликсимабу были обнаружены у 3 пациентов детского возраста (2,9%).	Антитела к инфликсимабу были обнаружены у 3 пациентов детского возраста (2,9%).
Инфекции	*Инфекции*
Присоединение инфекции отмечено у 56,3% пациентов, рандомизированных в исследовании REACH. В исследовании REACH инфекции чаще встречались у пациентов, получавших инфузии препарата Ремикейд® с интервалом 8 недель, чем у пациентов, получавших инфузии препарата Ремикейд® 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 инфекцион-	Присоединение инфекции отмечено у 56,3% пациентов, рандомизированных в исследовании REACH. В исследовании REACH инфекции чаще встречались у пациентов, получавших инфузии препарата Ремикейд® с интервалом 8 недель, чем у пациентов, получавших инфузии препарата Ремикейд® 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 инфекцион-

СООТВЕТСТВУЕТ ЭКСПЕРТНОМУ ОТЧЕТУ
от 05.12.2022 № 28155
(Версия ИМЗ №4325259)

Старая редакция	Новая редакция
ными 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).	ными 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 детского возраста с язвенным колитом	***Пациенты детского возраста 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 препарат каждые 12 недель по сравнению с режимом каждые 8 недель.	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 препарат каждые 12 недель по сравнению с режимом каждые 8 недель.
Инфузионные реакции	*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 реак-	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 реак-

СООТВЕТСТВУЕТ ЭКСПЕРТНОМУ ОТЧЕТУ
от 05.12.2022 № 28155
(Версия ИМЗ №4225259)

Старая редакция	Новая редакция
ции были легкие или средние по интенсивности. *Иммуногенность* Антитела к инфликсимабу определялись у 4 (7,7%) пациентов до 54 недели. *Инфекции* В исследовании C0168T72 инфекции зарегистрированы у 31 из 60 пациентов (51,7%), при этом парентеральная или пероральная антимикробная терапия потребовалась 22 (36,7%) пациентам. Частота инфекций у пациентов детского возраста с язвенным колитом в исследовании C0168T72 была сопоставима с таковой у пациентов детского возраста с болезнью Крона (исследование REACH), но при этом была несколько выше, чем у взрослых пациентов (исследования ACT 1 и ACT 2). В целом частота инфекций в исследовании C0168T72 в группе поддерживающей терапии каждые 8 недель составляла 59%, в группе поддерживающей терапии каждые 12 недель – 60,9%. Наиболее часто регистрируемыми 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 ма-	ции были легкие или средние по интенсивности. *Иммуногенность* Антитела к инфликсимабу определялись у 4 (7,7%) пациентов до 54 недели. *Инфекции* В исследовании C0168T72 инфекции зарегистрированы у 31 из 60 пациентов (51,7%), при этом парентеральная или пероральная антимикробная терапия потребовалась 22 (36,7%) пациентам. Частота инфекций у пациентов детского возраста с язвенным колитом в исследовании C0168T72 была сопоставима с таковой у пациентов детского возраста с болезнью Крона (исследование REACH), но при этом была несколько выше, чем у взрослых пациентов (исследования ACT 1 и ACT 2). В целом частота инфекций в исследовании C0168T72 в группе поддерживающей терапии каждые 8 недель составляла 59%, в группе поддерживающей терапии каждые 12 недель – 60,9%. Наиболее часто регистрируемыми 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 ма-

СООТВЕТСТВУЕТ ЭКСПЕРТНОМУ ОТЧЕТУ
от 05.12.2022 № 28155
(Версия МЗ №4225259)

Старая редакция	Новая редакция
ло, 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.	ло, 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	***Данные пострегистрационного периода***
В пострегистрационный период спонтанные серьезные нежелательные явления у пациентов детского возраста включали в себя случаи злокачественных новообразований (в том числе гепатолиенальную Т-клеточную лимфому), преходящие нарушения «печеночных» ферментов, волчаночноподобный синдром и появление аутоантител.	В пострегистрационный период спонтанные серьезные нежелательные явления у пациентов детского возраста включали в себя случаи злокачественных новообразований (в том числе гепатолиенальную Т-клеточную лимфому), преходящие нарушения «печеночных» ферментов, волчаночноподобный синдром и появление аутоантител.
Особые группы пациентов	**Особые группы пациентов**
Пожилые (≥ 65 лет)	***Пожилые (≥ 65 лет)***
В клинических исследованиях ревматоидного артрита среди пациентов, получавших метотрексат и инфликсимаб, частота серьезных инфекций (11,3%) у пожилых пациентов (≥ 65 лет) была выше, чем у пациентов младше 65 лет (4,6%). Среди пациентов, получавших только метотрексат, частота серьезных инфекций у пожилых пациентов составляла 5,2%, у пациентов младше 65 лет –	В клинических исследованиях ревматоидного артрита среди пациентов, получавших метотрексат и инфликсимаб, частота серьезных инфекций (11,3%) у пожилых пациентов (≥ 65 лет) была выше, чем у пациентов младше 65 лет (4,6%). Среди пациентов, получавших только метотрексат, частота серьезных инфекций у пожилых пациентов составляла 5,2%, у пациентов младше 65 лет –

СООТВЕТСТВУЕТ ЭКСПЕРТНОМУ ОТЧЕТУ
от 05.12.2022 № 28155
(Вх. № 3 к ЭМЗ №4225259)

Старая редакция	Новая редакция
2,7% (см. раздел *«Особые указания»*).	2,7% (см. раздел *«Особые указания»*).
ВЗАИМОДЕЙСТВИЕ С ДРУГИМИ ЛЕКАРСТВЕННЫМИ СРЕДСТВАМИ	**ВЗАИМОДЕЙСТВИЕ С ДРУГИМИ ЛЕКАРСТВЕННЫМИ СРЕДСТВАМИ**
Специальных исследований взаимодействия не проводили.	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.	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.	Глюкокортикостероиды не оказывают клинически значимого влияния на фармакокинетику инфликсимаба.
Не рекомендуется одновременное применение препарата Ремикейд® и других биологических препаратов, применяемых по тем же показаниям, в том числе с анакинрой и абатацептом.	Не рекомендуется одновременное применение препарата Ремикейд® и других биологических препаратов, применяемых по тем же показаниям, в том числе с анакинрой и абатацептом.
Не рекомендуется одновременное применение препарата Ремикейд® и живых вакцин.	Не рекомендуется одновременное применение препарата Ремикейд® и живых вакцин.
Рекомендуется отложить применение живых вакцин, по крайней мере, на 12 месяцев после рождения у новорожденных, подвергшихся внутриутробному воздействию инфликсимаба, за исключением случаев, когда уровни инфликсимаба в сыворотке крови младенцев неопределяемы или польза от	Рекомендуется отложить применение живых вакцин, по крайней мере, на 12 месяцев после рождения у новорожденных, подвергшихся внутриутробному воздействию инфликсимаба, за исключением случаев, когда введение инфликсимаба матери было ограничено первым триместром беременности

СООТВЕТСТВУЕТ ЭКСПЕРТНОМУ ОТЧЕТУ
от 05.12.2022 № 28155
(Входящий МЗ №4225259)

Старая редакция	Новая редакция
вакцинации явно превышает теоретический риск введения живых вакцин младенцам (см. раздел *«Особые указания»*). Не рекомендуется одновременное применение препарата Ремикейд® и терапевтических препаратов, содержащих возбудителей инфекций.	или уровни инфликсимаба в сыворотке крови младенцев неопределяемы. Введение живой вакцины в более ранние сроки может быть рассмотрено если польза от вакцинации явно превышает теоретический риск введения живых вакцин младенцам (см. раздел *«Особые указания»*). 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 *«Особые указания»* и *«Применение при беременности и в период грудного вскармливания»*). Не рекомендуется одновременное применение препарата Ремикейд® и терапевтических препаратов, содержащих возбудителей инфекций.
ОСОБЫЕ УКАЗАНИЯ Чтобы улучшить отслеживаемость применения биологических лекарственных препаратов, рекомендуется указывать наименование и серию препарата в медицинской карте пациента. Допускается единовременное хранение (до растворения) при температуре не выше 25 °С не более 6 месяцев, но не позднее даты, указанной на картонной пачке в строке «Годен до:». **Инфузионные реакции и реакции гиперчувствительности**	**ОСОБЫЕ УКАЗАНИЯ** Чтобы улучшить отслеживаемость применения биологических лекарственных препаратов, рекомендуется указывать наименование и серию препарата в медицинской карте пациента. Допускается единовременное хранение (до растворения) при температуре не выше 25 °С не более 6 месяцев, но не позднее даты, указанной на картонной пачке в строке «Годен до:». **Инфузионные реакции и реакции гиперчувствительности**

СООТВЕТСТВУЕТ ЭКСПЕРТНОМУ ОТЧЕТУ
от 05.12.2022 № 28155
(Версия ИМЭ №4225259)

Старая редакция	Новая редакция
Использование инфликсимаба может быть связано с развитием острых инфузионных реакций, включая анафилактический шок и реакции ГЗТ.	Использование инфликсимаба может быть связано с развитием острых инфузионных реакций, включая анафилактический шок и реакции ГЗТ.
Острые инфузионные реакции, включая анафилактические, могут развиться во время (в течение секунд) или в течение нескольких часов после инфузии. При появлении острой реакции проведение инфузии следует немедленно прекратить. При проведении инфузии должны быть доступны средства неотложной помощи (такие как эпинефрин, антигистаминные средства, гидрокортизон и/или искусственная вентиляция легких). Допускается предварительное введение антигистаминных средств, гидрокортизона и/или парацетамола для предотвращения легких и преходящих эффектов.	Острые инфузионные реакции, включая анафилактические, могут развиться во время (в течение секунд) или в течение нескольких часов после инфузии. При появлении острой реакции проведение инфузии следует немедленно прекратить. При проведении инфузии должны быть доступны средства неотложной помощи (такие как эпинефрин, антигистаминные средства, гидрокортизон и/или искусственная вентиляция легких). Допускается предварительное введение антигистаминных средств, гидрокортизона и/или парацетамола для предотвращения легких и преходящих эффектов.
Возможно образование антител к инфликсимабу, что может быть связано с увеличением частоты инфузионных реакций. Небольшая часть инфузионных реакций были серьезными аллергическими реакциями. Наблюдалась связь между образованием антител к инфликсимабу и уменьшением длительности ответа на 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 пациен-	Возможно образование антител к инфликсимабу, что может быть связано с увеличением частоты инфузионных реакций. Небольшая часть инфузионных реакций были серьезными аллергическими реакциями. Наблюдалась связь между образованием антител к инфликсимабу и уменьшением длительности ответа на лечение. Совместное применение с иммуномодуляторами было связано с уменьшением числа случаев образования антител к инфликсимабу и уменьшением частоты инфузионных реакций. Эффект совместной терапии с иммуномодуляторами был более выражен у пациентов, получавших эпизодическое лечение, чем у пациентов на поддерживающей терапии. У пациен-

СООТВЕТСТВУЕТ ЭКСПЕРТНОМУ ОТЧЕТУ
от 05.12.2022 № 28155
(Входящий № 3 №4225259)

Старая редакция	Новая редакция
тов, прекративших использование иммунодепрессантов до или во время терапии препаратом Ремикейд®, риск образования антител повышен. Антитела к инфликсимабу не всегда могут быть обнаружены в образцах сыворотки. При развитии серьезной реакции необходимо назначить симптоматическое лечение, последующие инфузии препарата Ремикейд® проводить не следует. В клинических исследованиях сообщалось о случаях развития реакций ГЗТ. Имеющиеся данные позволяют предположить, что увеличение интервала без приема препарата Ремикейд® 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.	тов, прекративших использование иммунодепрессантов до или во время терапии препаратом Ремикейд®, риск образования антител повышен. Антитела к инфликсимабу не всегда могут быть обнаружены в образцах сыворотки. При развитии серьезной реакции необходимо назначить симптоматическое лечение, последующие инфузии препарата Ремикейд® проводить не следует. В клинических исследованиях сообщалось о случаях развития реакций ГЗТ. Имеющиеся данные позволяют предположить, что увеличение интервала без приема препарата Ремикейд® 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 препарата Ремикейд® происходит в течение 6 месяцев, следует проводить наблюдение за пациентом в течение этого периода. Терапию препаратом Ремикейд® следует прекратить в случае развития у пациента серьезной инфекции или сепсиса. Следует проявлять осторожность при применении препарата Ремикейд® пациентам с	**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 препарата Ремикейд® происходит в течение 6 месяцев, следует проводить наблюдение за пациентом в течение этого периода. Терапию препаратом Ремикейд® следует прекратить в случае развития у пациента серьезной инфекции или сепсиса. Следует проявлять осторожность при применении препарата Ремикейд® пациентам с

СООТВЕТСТВУЕТ ЭКСПЕРТНОМУ ОТЧЕТУ
от 05.12.2022 № 28155
(Входящий МЗ №4225259)

Старая редакция	Новая редакция
хроническими инфекциями или рецидивирующей инфекцией в анамнезе, в том числе получающим сопутствующую терапию иммунодепрессантами. Пациентам следует избегать воздействия возможных факторов риска развития инфекций.	хроническими инфекциями или рецидивирующей инфекцией в анамнезе, в том числе получающим сопутствующую терапию иммунодепрессантами. Пациентам следует избегать воздействия возможных факторов риска развития инфекций.
ФНОα является медиатором воспаления и модулятором клеточного иммунитета. Экспериментальные данные показали, что ФНОα необходим для очистки от внутриклеточных инфекций. Клинический опыт показывает, что иммунологическая защита против инфекций может быть скомпрометирована у некоторых пациентов, получающих лечение инфликсимабом.	ФНОα является медиатором воспаления и модулятором клеточного иммунитета. Экспериментальные данные показали, что ФНОα необходим для очистки от внутриклеточных инфекций. Клинический опыт показывает, что иммунологическая защита против инфекций может быть скомпрометирована у некоторых пациентов, получающих лечение инфликсимабом.
Следует иметь в виду, что ингибирование активности ФНОα может маскировать такие симптомы инфекции, как лихорадка. Раннее распознавание атипичных клинических проявлений серьезных инфекций и типичных клинических проявлений редких и нетипичных инфекций критично для сокращения отсрочки диагностики и лечения.	Следует иметь в виду, что ингибирование активности ФНОα может маскировать такие симптомы инфекции, как лихорадка. Раннее распознавание атипичных клинических проявлений серьезных инфекций и типичных клинических проявлений редких и нетипичных инфекций критично для сокращения отсрочки диагностики и лечения.
Пациенты, получающие терапию ингибиторами ФНО, подвержены большему риску развития серьезных инфекций.	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	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

СООТВЕТСТВУЕТ ЭКСПЕРТНОМУ ОТЧЕТУ
от 05.12.2022 № 28155
(Версия МЗ №4225259)

Старая редакция	Новая редакция
инфекции с уровнем смертности более 5% включали пневмоцистоз, кандидоз, листериоз и аспергиллез. За пациентами, у которых развилась инфекция во время терапии препаратом Ремикейд®, следует тщательно наблюдать и провести полное диагностическое обследование. Применение препарата Ремикейд® следует прекратить в случае развития у пациента новой серьезной инфекции или сепсиса и назначить антибактериальную или противогрибковую терапию до достижения контроля инфекционного процесса. ***Туберкулез*** Сообщались случаи развития активного туберкулеза у пациентов, получавших препарат Ремикейд®. Большинство случаев туберкулеза было внелегочными локальными или диссеминированными. До начала лечения препаратом Ремикейд® пациента следует внимательно обследовать на предмет выявления как активного, так и латентного туберкулезного процесса. Обследование должно включать в себя тщательный сбор анамнеза, в 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 па-	инфекции с уровнем смертности более 5% включали пневмоцистоз, кандидоз, листериоз и аспергиллез. За пациентами, у которых развилась инфекция во время терапии препаратом Ремикейд®, следует тщательно наблюдать и провести полное диагностическое обследование. Применение препарата Ремикейд® следует прекратить в случае развития у пациента новой серьезной инфекции или сепсиса и назначить антибактериальную или противогрибковую терапию до достижения контроля инфекционного процесса. ***Туберкулез*** Сообщались случаи развития активного туберкулеза у пациентов, получавших препарат Ремикейд®. Большинство случаев туберкулеза было внелегочными локальными или диссеминированными. До начала лечения препаратом Ремикейд® пациента следует внимательно обследовать на предмет выявления как активного, так и латентного туберкулезного процесса. Обследование должно включать в себя тщательный сбор анамнеза, в 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 па-

СООТВЕТСТВУЕТ ЭКСПЕРТНОМУ ОТЧЕТУ
от 05.12.2022 № 28155
(Версия ИМЗ №4225259)

Старая редакция	Новая редакция
циентов с иммуносупрессией может быть получена ложно-отрицательная туберкулиновая проба.	циентов с иммуносупрессией может быть получена ложно-отрицательная туберкулиновая проба.
При диагностировании активного туберкулеза терапию препаратом Ремикейд® нельзя начинать.	При диагностировании активного туберкулеза терапию препаратом Ремикейд® нельзя начинать.
При подозрении на латентный туберкулез следует получить консультацию фтизиатра. Во всех случаях, описанных далее, следует тщательно оценить риск/пользу терапии препаратом Ремикейд®.	При подозрении на латентный туберкулез следует получить консультацию фтизиатра. Во всех случаях, описанных далее, следует тщательно оценить риск/пользу терапии препаратом Ремикейд®.
При диагностировании латентного туберкулеза следует начать соответствующую терапию до начала терапии препаратом Ремикейд®.	При диагностировании латентного туберкулеза следует начать соответствующую терапию до начала терапии препаратом Ремикейд®.
У пациентов с несколькими или значительными факторами риска развития туберкулеза, но у которых латентный туберкулез не подтвержден тестом, следует рассмотреть необходимость противотуберкулезной терапии до начала терапии препаратом Ремикейд®.	У пациентов с несколькими или значительными факторами риска развития туберкулеза, но у которых латентный туберкулез не подтвержден тестом, следует рассмотреть необходимость противотуберкулезной терапии до начала терапии препаратом Ремикейд®.
Следует рассмотреть необходимость использования противотуберкулезной терапии до начала терапии препаратом Ремикейд® у пациентов с активным или латентным туберкулезом в анамнезе, для которых адекватный курс терапии не может быть подтвержден.	Следует рассмотреть необходимость использования противотуберкулезной терапии до начала терапии препаратом Ремикейд® 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 препарат Ремикейд® во время и после терапии латентного туберкулеза.	Сообщалось о нескольких случаях развития активного туберкулеза у пациентов, получавших препарат Ремикейд® во время и после терапии латентного туберкулеза.
Пациентам следует обратиться к врачу при появлении признаков или симптомов тубер-	Пациентам следует обратиться к врачу при появлении признаков или симптомов тубер-

СООТВЕТСТВУЕТ ЭКСПЕРТНОМУ ОТЧЕТУ
от 05.12.2022 № 28155
(Входящий МЗ №4225259)

Старая редакция	Новая редакция
кулеза (непроходящий кашель, истощение/уменьшение веса, субфебрильная лихорадка) во время или после терапии препаратом Ремикейд®.	кулеза (непроходящий кашель, истощение/уменьшение веса, субфебрильная лихорадка) во время или после терапии препаратом Ремикейд®.
Инвазивные грибковые инфекции	***Инвазивные грибковые инфекции***
В группе пациентов, получавших препарат Ремикейд®, подозрение на инвазивные грибковые инфекции, такие как аспергиллез, кандидоз, пневмоцистоз, гистоплазмоз, кокцидиомикоз или бластомикоз, должно всегда возникать при развитии у пациента серьезного системного заболевания. На ранней стадии следует провести консультацию у специалиста по диагностике и лечению инвазивных грибковых заболеваний при обследовании таких пациентов. Инвазивные грибковые инфекции могут быть представлены диссеминированными, а не локализованными поражениями, а результат анализа на антигены и антитела у некоторых пациентов с активной инфекцией может быть отрицательным. Следует оценить необходимость начала эмпирической противогрибковой терапии до окончания лабораторных исследований, учитывая как риск развития серьезной грибковой инфекции, так и последствия противогрибковой терапии.	В группе пациентов, получавших препарат Ремикейд®, подозрение на инвазивные грибковые инфекции, такие как аспергиллез, кандидоз, пневмоцистоз, гистоплазмоз, кокцидиомикоз или бластомикоз, должно всегда возникать при развитии у пациента серьезного системного заболевания. На ранней стадии следует провести консультацию у специалиста по диагностике и лечению инвазивных грибковых заболеваний при обследовании таких пациентов. Инвазивные грибковые инфекции могут быть представлены диссеминированными, а не локализованными поражениями, а результат анализа на антигены и антитела у некоторых пациентов с активной инфекцией может быть отрицательным. Следует оценить необходимость начала эмпирической противогрибковой терапии до окончания лабораторных исследований, учитывая как риск развития серьезной грибковой инфекции, так и последствия противогрибковой терапии.
Для пациентов, проживавших или посещавших регионы, эндемичные по инвазивным грибковым инфекциям, таким как гистоплазмоз, кокцидиомикоз или бластомикоз, польза и риски терапии препаратом Ремикейд® должны быть тщательно оценены до начала терапии препаратом Ремикейд®.	Для пациентов, проживавших или посещавших регионы, эндемичные по инвазивным грибковым инфекциям, таким как гистоплазмоз, кокцидиомикоз или бластомикоз, польза и риски терапии препаратом Ремикейд® должны быть тщательно оценены до начала терапии препаратом Ремикейд®.

СООТВЕТСТВУЕТ ЭКСПЕРТНОМУ ОТЧЕТУ
от 05.12.2022 № 28155
(Версия ИМЗ №4225259)

Старая редакция	Новая редакция
Свищевая форма болезни Крона	***Свищевая форма болезни Крона***
Пациентам с болезнью Крона с острыми гнойными свищами не следует начинать терапию препаратом Ремикейд® до выявления и устранения иного возможного очага инфекции, в особенности абсцесса.	Пациентам с болезнью Крона с острыми гнойными свищами не следует начинать терапию препаратом Ремикейд® до выявления и устранения иного возможного очага инфекции, в особенности абсцесса.
Реактивация вируса гепатита В	**Реактивация вируса гепатита В**
Реактивация вируса гепатита В наблюдалась у пациентов, хронических носителей вируса, получавших антагонисты ФНО, включая инфликсимаб, в некоторых случаях с летальным исходом. Носителям вируса гепатита В, которым требуется лечение препаратом Ремикейд®, следует тщательно наблюдать за признаками и симптомами активации инфекции на протяжении курса терапии и в течение нескольких месяцев после окончания. Достаточные данные об эффективности сочетанного применения противовирусной терапии (для предотвращения реактивации вируса) и ингибиторов ФНОα у пациентов – хронических вирусоносителей отсутствуют.	Реактивация вируса гепатита В наблюдалась у пациентов, хронических носителей вируса, получавших антагонисты ФНО, включая инфликсимаб, в некоторых случаях с летальным исходом. Носителям вируса гепатита В, которым требуется лечение препаратом Ремикейд®, следует тщательно наблюдать за признаками и симптомами активации инфекции на протяжении курса терапии и в течение нескольких месяцев после окончания. Достаточные данные об эффективности сочетанного применения противовирусной терапии (для предотвращения реактивации вируса) и ингибиторов ФНОα у пациентов – хронических вирусоносителей отсутствуют.
При реактивации гепатита В терапия препаратом Ремикейд® должна быть прекращена и назначена соответствующая противовирусная терапия.	При реактивации гепатита В терапия препаратом Ремикейд® должна быть прекращена и назначена соответствующая противовирусная терапия.
Изменения со стороны печени и желчевыводящих путей	**Изменения со стороны печени и желчевыводящих путей**
В пострегистрационном периоде использования препарата Ремикейд® наблюдались случаи желтухи и неинфекционного гепатита, иногда с признаками аутоиммунного гепатита. Сообщалось о единичных случаях печеночной недостаточности, приведшей к	В пострегистрационном периоде использования препарата Ремикейд® наблюдались случаи желтухи и неинфекционного гепатита, иногда с признаками аутоиммунного гепатита. Сообщалось о единичных случаях печеночной недостаточности, приведшей к

СООТВЕТСТВУЕТ ЭКСПЕРТНОМУ ОТЧЕТУ
от 05.12.2022 № 28155
(Версия ИМЗ №4225259)

Старая редакция	Новая редакция
летальному исходу или потребовавшей пересадку печени. Пациенты с признаками или симптомами нарушения функции печени должны быть обследованы на наличие поражения печени. В случае появления желтухи или повышения активности АЛТ до уровня, превышающего 5-кратное верхнее значение нормы, следует отменить препарат Ремикейд® и провести тщательное исследование возникшего нарушения.	летальному исходу или потребовавшей пересадку печени. Пациенты с признаками или симптомами нарушения функции печени должны быть обследованы на наличие поражения печени. В случае появления желтухи или повышения активности АЛТ до уровня, превышающего 5-кратное верхнее значение нормы, следует отменить препарат Ремикейд® и провести тщательное исследование возникшего нарушения.
Одновременное применение ингибитора ФНОα и анакинры Одновременное применение анакинры и другого ингибитора ФНОα (этанерцепта) в клинических исследованиях сопровождалось развитием серьезных инфекций и нейтропении и не привело к дополнительному клиническому эффекту по сравнению с монотерапией этанерцептом. Ввиду характера побочных действий, наблюдаемых при одновременной терапии анакинрой и этанерцептом, аналогичные виды токсичности могут возникать при комбинированной терапии анакинрой и другими ингибиторами ФНОα. В связи с этим одновременное применение препарата Ремикейд® и анакинры не рекомендуется.	**Одновременное применение ингибитора ФНОα и анакинры** Одновременное применение анакинры и другого ингибитора ФНОα (этанерцепта) в клинических исследованиях сопровождалось развитием серьезных инфекций и нейтропении и не привело к дополнительному клиническому эффекту по сравнению с монотерапией этанерцептом. Ввиду характера побочных действий, наблюдаемых при одновременной терапии анакинрой и этанерцептом, аналогичные виды токсичности могут возникать при комбинированной терапии анакинрой и другими ингибиторами ФНОα. В связи с этим одновременное применение препарата Ремикейд® и анакинры не рекомендуется.
Одновременное применение ингибитора ФНОα 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	**Одновременное применение ингибитора ФНОα 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

СООТВЕТСТВУЕТ ЭКСПЕРТНОМУ ОТЧЕТУ
от 05.12.2022 № 28155
(Входящий ИМЗ №4225259)

Старая редакция	Новая редакция
ингибиторов ФНО, без усиления клинического эффекта. Одновременное применение препарата Ремикейд® и абатацепта не рекомендуется.	ингибиторов ФНО, без усиления клинического эффекта. Одновременное применение препарата Ремикейд® и абатацепта не рекомендуется.
Одновременное применение с другими биологическими препаратами	**Одновременное применение с другими биологическими препаратами**
Недостаточно данных относительно совместного применения инфликсимаба и других биологических препаратов, предназначенных для применения по тем же показаниям. Одновременное применение инфликсимаба с данными препаратами не рекомендуется ввиду возможного увеличения риска развития инфекций и других возможных фармакологических взаимодействий.	Недостаточно данных относительно совместного применения инфликсимаба и других биологических препаратов, предназначенных для применения по тем же показаниям. Одновременное применение инфликсимаба с данными препаратами не рекомендуется ввиду возможного увеличения риска развития инфекций и других возможных фармакологических взаимодействий.
Перевод с другого биологического препарата	**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 явлений, в том числе инфекций.	Следует соблюдать осторожность при переводе с одного биологического препарата на другой, так как перекрестная биологическая активность может увеличить риск развития нежелательных явлений, в том числе инфекций.
Вакцинация	**Вакцинация**
Всем пациентам рекомендуется по возможности пройти полную вакцинацию в соответствии с текущим календарем профилактических прививок до начала терапии препаратом Ремикейд®.	Всем пациентам рекомендуется по возможности пройти полную вакцинацию в соответствии с текущим календарем профилактических прививок до начала терапии препаратом Ремикейд®.
Живые вакцины и лекарственные препараты, содержащие инфекционные агенты	**Живые вакцины и лекарственные препараты, содержащие инфекционные агенты**
Данные об ответе на вакцинацию или возможности вторичной передачи инфекции при применении живых вакцин у пациентов	Данные об ответе на вакцинацию или возможности вторичной передачи инфекции при применении живых вакцин у пациентов

СООТВЕТСТВУЕТ ЭКСПЕРТНОМУ ОТЧЕТУ
от 05.12.2022 № 28155
(Входящий №3 №4225259)

Старая редакция	Новая редакция
недостаточны. Применение живых вакцин может привести к клиническому проявлению инфекций, включая диссеминированную инфекцию. Одновременное применение живых вакцин и препарата Ремикейд® не рекомендуется. Сообщались случаи 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, за исключением случаев, когда уровни инфликсимаба в сыворотке крови младенцев неопределяемы или польза от вакцинации явно превышает теоретический риск введения живых вакцин младенцам (см. раздел *«Применение при беременности и в период грудного вскармливания»*).	недостаточны. Применение живых вакцин может привести к клиническому проявлению инфекций, включая диссеминированную инфекцию. Одновременное применение живых вакцин и препарата Ремикейд® не рекомендуется. **Воздействие на младенцев внутриутробно** Сообщались случаи 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, за исключением случаев, когда введение инфликсимаба матери было ограничено первым триместром беременности или уровни инфликсимаба в сыворотке крови младенцев неопределяемы. Введение живой вакцины в более ранние сроки может быть рассмотрено если польза от вакцинации явно превышает теоретический риск введения живых вакцин младенцам (см. раздел *«Применение при беременности и в период грудного вскармливания»*). **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

СООТВЕТСТВУЕТ ЭКСПЕРТНОМУ ОТЧЕТУ
от 05.12.2022 № 28155
(Версия ИМЭ №4225259)

Старая редакция	Новая редакция
	сыворотке крови младенцев неопределяемы (см. раздел *«Применение при беременности и в период грудного вскармливания»*).
	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 Ремикейд® и лекарственных препаратов, содержащих 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 Ремикейд® и лекарственных препаратов, содержащих инфекционные агенты.
Аутоиммунные процессы	**Аутоиммунные процессы**
В редких случаях относительный дефицит ФНОα, вызванный анти-ФНО терапией, может инициировать развитие аутоиммунного процесса. При появлении симптомов волчаночноподобного синдрома при терапии препаратом Ремикейд® и положительных тестах на антитела к двуспиральной ДНК терапия препаратом Ремикейд® должна быть прекращена (см. раздел *«Побочное действие»*).	В редких случаях относительный дефицит ФНОα, вызванный анти-ФНО терапией, может инициировать развитие аутоиммунного процесса. При появлении симптомов волчаночноподобного синдрома при терапии препаратом Ремикейд® и положительных тестах на антитела к двуспиральной ДНК терапия препаратом Ремикейд® должна быть прекращена (см. раздел *«Побочное действие»*).
Неврологические нарушения	**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 паци-	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 паци-

СООТВЕТСТВУЕТ ЭКСПЕРТНОМУ ОТЧЕТУ
от 05.12.2022 № 28155
(Версия МЗ №4225259)

Старая редакция	Новая редакция
ентов с существующими или недавно появившимися демиелинизирующими заболеваниями необходимо тщательно взвешивать пользу и риск анти-ФНО терапии перед назначением препарата Ремикейд®. В случае развития таких заболеваний терапия препаратом Ремикейд® должна быть прекращена.	ентов с существующими или недавно появившимися демиелинизирующими заболеваниями необходимо тщательно взвешивать пользу и риск анти-ФНО терапии перед назначением препарата Ремикейд®. В случае развития таких заболеваний терапия препаратом Ремикейд® должна быть прекращена.
Злокачественные новообразования и лимфопролиферативные нарушения	**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 препарата Ремикейд® по всем одобренным показаниям возникновение лимфомы отмечалось редко, хотя и чаще, чем ожидается в целом у населения. В пострегистрационный период сообщалось о развитии лейкозов у пациентов, получавших антагонисты ФНО. Так как риск развития лимфомы и лейкемии повышен у пациентов с ревматоидным артритом с затянувшимся высокоактивным воспалительным заболеванием, то оценка риска затруднена.	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 препарата Ремикейд® по всем одобренным показаниям возникновение лимфомы отмечалось редко, хотя и чаще, чем ожидается в целом у населения. В пострегистрационный период сообщалось о развитии лейкозов у пациентов, получавших 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 препарата Ремикейд® 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 получавших препарат Ремикейд®, чем в контрольной группе. Следует	В клинических исследованиях по изучению применения препарата Ремикейд® 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 получавших препарат Ремикейд®, чем в контрольной группе. Следует

СООТВЕТСТВУЕТ ЭКСПЕРТНОМУ ОТЧЕТУ
от 05.12.2022 № 28155
(Версия МЗ №4225259)

Старая редакция	Новая редакция
проявлять осторожность при назначении анти-ФНО терапии пациентам, у которых повышен риск развития злокачественных новообразований в связи с курением. По имеющимся данным, риск развития лимфом или других злокачественных новообразований у пациентов, получающих ингибиторы ФНО, не может быть исключен. Следует проявлять осторожность при назначении ингибиторов ФНО пациентам с злокачественными новообразованиями в анамнезе или при продолжении терапии у пациентов с развившимися злокачественными новообразованиями. Следует также проявлять осторожность у пациентов с псориазом или получавших интенсивную терапию иммунодепрессантами или длительную ПУВА-терапию в анамнезе. В ходе пострегистрационных исследований сообщались случаи образования злокачественных опухолей, некоторые с летальным исходом, среди детей, подростков и совершеннолетних молодых людей (в возрасте до 22 лет), которые получали ингибиторы ФНО (начало терапии в возрасте ≤18 лет), включая препарат Ремикейд®. Приблизительно в половине случаев сообщалось о лимфомах. Другие случаи представлены рядом различных злокачественных опухолей, включающим злокачественные опухоли, обычно связываемые с иммуносупрессией. Риск развития злокачественных новообразований у пациентов, получающих ингибиторы ФНО, не может быть исключен.	проявлять осторожность при назначении анти-ФНО терапии пациентам, у которых повышен риск развития злокачественных новообразований в связи с курением. По имеющимся данным, риск развития лимфом или других злокачественных новообразований у пациентов, получающих ингибиторы ФНО, не может быть исключен. Следует проявлять осторожность при назначении ингибиторов ФНО пациентам с злокачественными новообразованиями в анамнезе или при продолжении терапии у пациентов с развившимися злокачественными новообразованиями. Следует также проявлять осторожность у пациентов с псориазом или получавших интенсивную терапию иммунодепрессантами или длительную ПУВА-терапию в анамнезе. В ходе пострегистрационных исследований сообщались случаи образования злокачественных опухолей, некоторые с летальным исходом, среди детей, подростков и совершеннолетних молодых людей (в возрасте до 22 лет), которые получали ингибиторы ФНО (начало терапии в возрасте ≤18 лет), включая препарат Ремикейд®. Приблизительно в половине случаев сообщалось о лимфомах. Другие случаи представлены рядом различных злокачественных опухолей, включающим злокачественные опухоли, обычно связываемые с иммуносупрессией. Риск развития злокачественных новообразований у пациентов, получающих ингибиторы ФНО, не может быть исключен.

СООТВЕТСТВУЕТ ЭКСПЕРТНОМУ ОТЧЕТУ
от 05.12.2022 № 28155
(Версия ИМЗ №4225259)

Старая редакция	Новая редакция
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 препаратом Ремикейд® зарегистрированы 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-меркаптопурина и препарата Ремикейд®. Риск развития гепатолиенальной лимфомы у пациентов, получающих препарат Ремикейд®, 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 препаратом Ремикейд® зарегистрированы 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-меркаптопурина и препарата Ремикейд®. Риск развития гепатолиенальной лимфомы у пациентов, получающих препарат Ремикейд®, не может быть исключен.
Сообщались случаи развития карциномы Меркеля и меланомы у пациентов, получавших блокаторы ФНОα, включая инфликсимаб. Рекомендуется проводить периодический осмотр кожных покровов у пациентов, особенно у пациентов с наличием факторов риска развития злокачественных новообразований кожи.	Сообщались случаи развития карциномы Меркеля и меланомы у пациентов, получавших блокаторы ФНОα, включая инфликсимаб. Рекомендуется проводить периодический осмотр кожных покровов у пациентов, особенно у пациентов с наличием факторов риска развития злокачественных новообразований кожи.
Ретроспективное когортное популяционное исследование с использованием данных Шведских национальных реестров в области	Ретроспективное когортное популяционное исследование с использованием данных Шведских национальных реестров в области

СООТВЕТСТВУЕТ ЭКСПЕРТНОМУ ОТЧЕТУ
от 05.12.2022 № 28155
(Версия ИМЗ №4325259)

Старая редакция	Новая редакция
здравоохранения выявило повышенную заболеваемость раком шейки матки у женщин с ревматоидным артритом, получавших лечение инфликсимабом, по сравнению с пациентками, ранее не получавшими лечение биологическими препаратами 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 женщин, получающих лечение препаратом Ремикейд®, включая пациенток старше 60 лет.	здравоохранения выявило повышенную заболеваемость раком шейки матки у женщин с ревматоидным артритом, получавших лечение инфликсимабом, по сравнению с пациентками, ранее не получавшими лечение биологическими препаратами 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 женщин, получающих лечение препаратом Ремикейд®, 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 биопсию в зависимости от принятых рекомендаций. Неизвестно, влияет ли терапия инфликсимабом на риск развития дисплазии или рака ободочной кишки.	Всех пациентов с язвенным колитом, у которых повышен риск развития дисплазии или карциномы ободочной кишки (например, у пациентов с затянувшимся язвенным колитом или первичным склерозирующим холангитом) или у которых данные заболевания ранее диагностировали, следует регулярно наблюдать по поводу дисплазии до и после терапии. Наблюдение должно включать колоноскопию и биопсию в зависимости от принятых рекомендаций. Неизвестно, влияет ли терапия инфликсимабом на риск развития дисплазии или рака ободочной кишки.
Так как возможность увеличения риска развития злокачественных новообразований у пациентов с впервые диагностированной дисплазией, получавших терапию препаратом Ремикейд®, не установлена, следует тщательно оценить риски и пользу терапии препаратом Ремикейд® и принять решение о	Так как возможность увеличения риска развития злокачественных новообразований у пациентов с впервые диагностированной дисплазией, получавших терапию препаратом Ремикейд®, не установлена, следует тщательно оценить риски и пользу терапии препаратом Ремикейд® и принять решение о

СООТВЕТСТВУЕТ ЭКСПЕРТНОМУ ОТЧЕТУ
от 05.12.2022 № 28155
(ВЭ № ИМН №[illegible])

Старая редакция	Новая редакция
продолжении или прекращении терапии. **Сердечная недостаточность** Препарат Ремикейд® 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 Ремикейд® должна быть прекращена. **Гематологические реакции** Имеются сообщения о панцитопении, лейкопении, нейтропении и тромбоцитопении у пациентов, получающих ингибиторы ФНО, включая Ремикейд®. 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 Ремикейд® должна быть прекращена. **Другие** Данные по безопасности применения препарата Ремикейд® 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 Ремикейд®, необходим тщательный мониторинг инфекций и своевременная их терапия в	продолжении или прекращении терапии. **Сердечная недостаточность** Препарат Ремикейд® 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 Ремикейд® должна быть прекращена. **Гематологические реакции** Имеются сообщения о панцитопении, лейкопении, нейтропении и тромбоцитопении у пациентов, получающих ингибиторы ФНО, включая Ремикейд®. 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 Ремикейд® должна быть прекращена. **Другие** Данные по безопасности применения препарата Ремикейд® 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 Ремикейд®, необходим тщательный мониторинг инфекций и своевременная их терапия в

СООТВЕТСТВУЕТ ЭКСПЕРТНОМУ ОТЧЕТУ
от 05.12.2022 № 28155
(ВЗ Вер. 4.0, МЗ №42252598)

Старая редакция	Новая редакция
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** ***Пожилые (≥65 лет)*** Частота серьезных инфекций у пожилых пациентов (≥65 лет) была выше, чем у пациентов младше 65 лет. Часть из этих инфекций привела к летальному исходу. При терапии пожилых пациентов следует быть особенно внимательным к риску развития инфекций. ***Пациенты детского возраста*** *Инфекции* В клинических исследованиях инфекции у пациентов детского возраста сообщались чаще, чем у взрослых. *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 препарат Ремикейд®. Приблизительно в половине случаев сообщалось о лимфомах. Другие случаи представлены рядом различных злокачественных опухолей, включаю-	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** ***Пожилые (≥65 лет)*** Частота серьезных инфекций у пожилых пациентов (≥65 лет) была выше, чем у пациентов младше 65 лет. Часть из этих инфекций привела к летальному исходу. При терапии пожилых пациентов следует быть особенно внимательным к риску развития инфекций. ***Пациенты детского возраста*** *Инфекции* В клинических исследованиях инфекции у пациентов детского возраста сообщались чаще, чем у взрослых. *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 препарат Ремикейд®. Приблизительно в половине случаев сообщалось о лимфомах. Другие случаи представлены рядом различных злокачественных опухолей, включаю-

СООТВЕТСТВУЕТ ЭКСПЕРТНОМУ ОТЧЕТУ
от 05.12.2022 № 28155

Старая редакция	Новая редакция
щим злокачественные опухоли, обычно связываемые с иммуносупрессией. Риск развития злокачественных новообразований у пациентов, получающих ингибиторы ФНО, не может быть исключен.	щим 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 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 препаратом Ремикейд® зарегистрированы 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-меркаптопурина и препарата Ремикейд®. Риск развития гепатолиенальной лимфомы у пациентов, получающих препарат Ремикейд®, 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 препаратом Ремикейд® зарегистрированы 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-меркаптопурина и препарата Ремикейд®. Риск развития гепатолиенальной лимфомы у пациентов, получающих препарат Ремикейд®, не может быть исключен.
Лечение препаратом Ремикейд® детей и подростков в возрасте до 17 лет включительно с ревматоидным артритом, анкилозирующим спондилитом, псориатическим артритом или псориазом, а также лечение детей в возрасте до 6 лет с	Лечение препаратом Ремикейд® детей и подростков в возрасте до 17 лет включительно с ревматоидным артритом, анкилозирующим спондилитом, псориатическим артритом или псориазом, а также лечение детей в возрасте до 6 лет с

СООТВЕТСТВУЕТ ЭКСПЕРТНОМУ ОТЧЕТУ
от 05.12.2022 № 28155
(Взамен ЭО МЗ №428259)

Старая редакция	Новая редакция
болезнью Крона или язвенным колитом не изучено. До получения данных о безопасности и эффективности препарата Ремикейд® применять препарат по этим показаниям в соответствующих возрастных группах не следует.	болезнью Крона или язвенным колитом не изучено. До получения данных о безопасности и эффективности препарата Ремикейд® применять препарат по этим показаниям в соответствующих возрастных группах не следует.

Ведущий специалист отдела
по работе с регуляторными органами
ООО «МСД Фармасьютикалс» Птушко О. Т.

МЗ РФ
ФГБУ ЭКСПЕРТНЫЙ ОТЧЕТ ДЕЙСТВИТЕЛЕН ДЛЯ ДАННОЙ ВЕРСИИ ДОКУМЕНТА НЦЭСМП
0 0 0 0 0 0 0 0 0 3

15 12 09