



- **Затверджений у понад 94 країнах світу, включаючи США, Канаду, Японію та всю Європу¹**

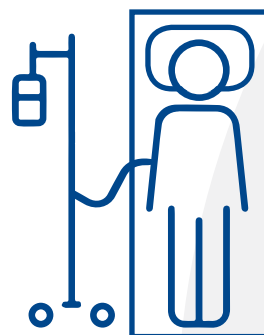
**Перший біосиміляр
на основі
моноклональних антитіл
для застосування
в ревматології²**

Порівнянний з референтним інфліксимабом профіль ефективності та безпеки³

Найбільш поширені питання використання препарату Фламмегіс (інфліксімаб).

Як вводиться препарат Фламмегіс?

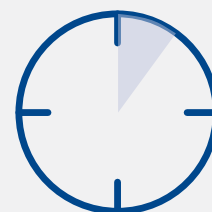
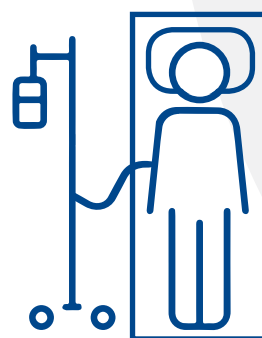
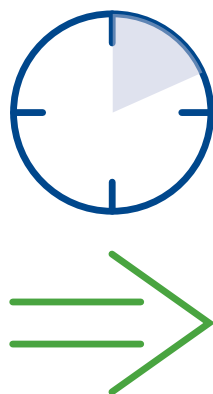
Препарат **Фламмегіс®** слід вводити внутрішньовенно у вигляді інфузій протягом 2-годинного періоду.



Інфузія
2 години

Для ретельно відібраних дорослих пацієнтів, які добре перенесли принаймні 3 попередні 2-годинні інфузії препарату Фламмегіс® (фаза індукції) та одержують підтримуюче лікування, можна розглянути доцільність здійснення наступних інфузій протягом періоду не менше 1-ї години.

3x

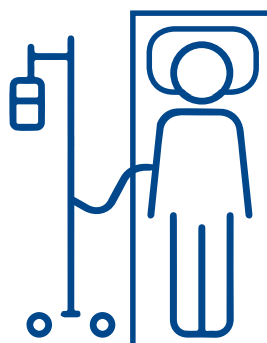


Інфузія
1 година

За станом усіх пацієнтів, яким вводили препарат Фламмегіс®, слід спостерігати принаймні 1-2 години після інфузії для виявлення гострих реакцій, пов'язаних з інфузією.

Чи варто робити премедикацію перед інфузією Фламмегіс?

Пацієнтам можна попередньо вводити деякі засоби, наприклад антигістамінні препарати, кортикостероїд та/або парацетамол, а також уповільнити швидкість інфузії з метою зменшення ризику виникнення побічних реакцій, пов'язаних з інфузією



антигістамінний

кортикостероїд

парацетамол

Як поєднується терапія препаратом Фламмегіс та іншими ХМПРП?

Протягом курсу препарату Фламмегіс® необхідно оптимізувати дози інших препаратів, які застосовуються одночасно, наприклад кортикостероїдів та імунодепресантів.

У хворих на ревматоїдний артрит, псоріатичний артрит та хворобу Крона одночасне застосування метотрексату та інших імуномодуляторів знижує утворення антитіл до інфліксимабу.

За якими показаннями зареєстровано Фламмегіс, спосіб застосування і дози?

Коли оцінювати ефективність\неефективність лікування Фламмегіс?

Ревматоїдний артрит



3 мг/кг у вигляді внутрішньовенної інфузії із застосуванням додаткових доз 3 мг/кг, які вводяться через 2 і 6 тижнів після першої інфузії (фаза індукції), а також кожні 8 тижнів після цього (фаза підтримання).

Препарат Фламмегіс® слід застосовувати у поєднанні із метотрексатом.

Клінічна реакція у пацієнтів, як правило, досягається протягом 12-ти тижнів лікування. Якщо у пацієнта виявляється неналежна реакція або після закінчення зазначеного періоду реакція зникає, слід врахувати можливість поступового підвищення дози до максимальної дози 7,5 мг/кг кожні 8 тижнів. Альтернативним шляхом може бути введення 3 мг/кг кожні 4 тижні.

Активна форма хвороби Крона середнього-тяжкого ступеню

5 мг/кг у вигляді внутрішньовенної інфузії із застосуванням додаткових інфузій у дозі 5 мг/кг через 2 тижні після першої інфузії.

Якщо після введення 2-х доз реакція у пацієнта відсутня, не слід продовжувати лікування інфліксімабом.



У пацієнтів, що досягли належної реакції на лікування, альтернативними стратегіями продовження лікування є:

- Підтримуюча терапія: додаткові інфузії препарату у дозі 5 мг/кг через 6 тижнів після початкової інфузії з наступними інфузіями кожні 8 тижнів або
- Повторне введення: Інфузія 5 мг/кг у разі рецидиву ознак та симптомів захворювання

Хвороба Крона в активній формі з утворенням фістул

5 мг/кг у вигляді внутрішньовенної інфузії із застосуванням додаткових інфузій у дозі 5 мг/кг через 2 і 6 тижнів після першої інфузії.

Якщо після 3-х доз клінічна реакція у пацієнта відсутня, додаткове лікування інфліксімабом не слід застосовувати.

У пацієнтів, що досягли терапевтичної відповіді на лікування, альтернативними стратегіями продовження лікування є:

- Підтримуюча терапія: додаткові інфузії препарату у дозі 5 мг/кг через 8 тижнів або
- Повторне введення: інфузія 5 мг/кг у разі рецидиву ознак та симптомів захворювання, із наступним введенням 5 мг/кг кожні 8 тижнів

Виразковий коліт

5 мг/кг у вигляді внутрішньовенної інфузії із застосуванням додаткових інфузій у дозі 5 мг/кг через 2 і 6 тижнів після першої інфузії, а потім кожні 8 тижнів.

Клінічна реакція у пацієнтів, як правило, досягається протягом 14-ти тижнів лікування, тобто після 4-х доз.



Анкілозуючий спондиліт

5 мг/кг у вигляді внутрішньовенної інфузії із застосуванням додаткових інфузій у дозі 5 мг/кг через 2 і 6 тижнів після першої інфузії, а потім кожні 6-8 тижнів.

Якщо через 6 тижнів (тобто після 3-х доз) реакція на лікування у пацієнта відсутня, не слід продовжувати лікування інфліксимабом.



Псоріатичний артрит

5 мг/кг у вигляді внутрішньовенної інфузії із застосуванням додаткових інфузій у дозі 5 мг/кг через 2 і 6 тижнів після першої інфузії, а потім кожні 8 тижнів.

Псоріаз

5 мг/кг у вигляді внутрішньовенної інфузії із застосуванням додаткових інфузій у дозі 5 мг/кг через 2 і 6 тижнів після першої інфузії, а потім кожні 8 тижнів.

Якщо через 14 тижнів (тобто після 4-х доз) реакція на лікування у пацієнта відсутня, не слід продовжувати лікування інфліксимабом.



Чи варто робити «фазу індукції» у разі тривалого припинення використання Фламмегіс?

У разі припинення застосування підтримуючого лікування і необхідності у поновленні курсу лікування застосування режиму повторної індукції не рекомендується. У такій ситуації застосування препарату Фламмегіс® необхідно розпочати з однократної дози, а потім дотримуватися рекомендацій щодо підтримуючих доз, описаних вище.

Як приготувати інфузійний розчин Фламмегіс?

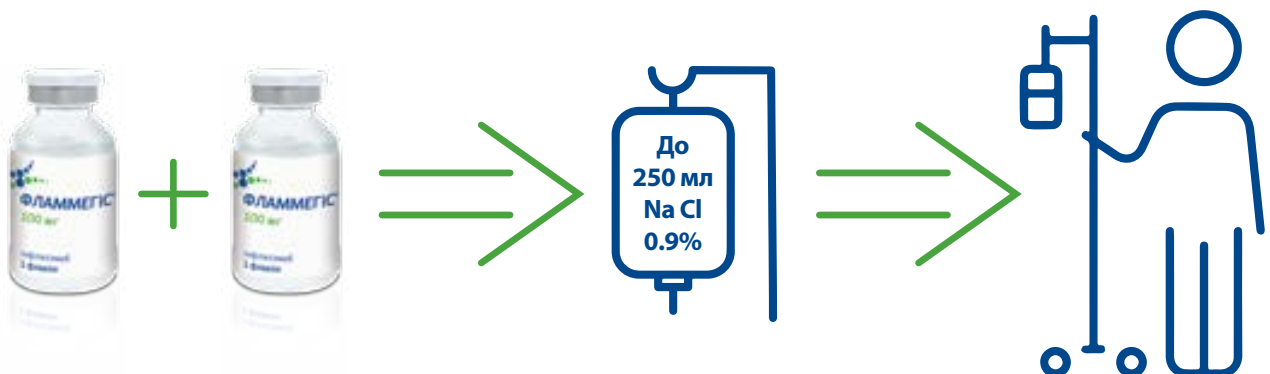
1. Необхідно обчислювати необхідні дозу та кількість флаконів з препаратом Фламмегіс®. Кожен флакон препарату Фламмегіс® містить 100 мг інфліксимабу.
2. Кожен флакон препарату Фламмегіс® має бути розведений в асептичних умовах 10 мл води для ін'єкцій за допомогою шприца із голкою 21-го калібру (0,8 мм) або меншою.



Необхідно ввести голку шприца у флакон через центр гумової пробки і спрямувати потік води для ін'єкцій на скляну стінку флакона. Розчин необхідно обережно перемішати, обертаючи флакон, щоб розчинити ліофілізований порошок. Тривалого або інтенсивного перемішування слід уникати. НЕ МОЖНА СТРУШУВАТИ ФЛАКОН. Одержаний розчин має відстоятися протягом 5-ти хвилин.



Загальний об'єм розчиненого препарату Фламмегіс® має бути розведений до 250 мл інфузійним розчином натрію хлориду концентрацією 9 мг/мл (0,9%).



Рекомендується розпочинати введення розчину для інфузії не пізніше 3-х годин після розчинення та розведення. У разі проведення розчинення та розведення у гарантовано асептичних умовах інфузійний розчин Фламмегіс® може бути використаний впродовж 24-х годин за умови його зберігання при температурі від 2 до 8°C.

Не можна одночасно здійснювати інфузію препарату Фламмегіс® з іншими засобами із застосуванням однієї і тієї самої лінії для внутрішньовенного введення.

Які стани необхідно контролювати до, під час та після застосування Фламмегіс®?

Туберкульоз

- Необхідно ретельно контролювати стан пацієнтів з метою виявлення інфекцій, у тому числі туберкульозу, до, протягом і після лікування інфліксимабом. Оскільки виведення інфліксимабу може тривати до шести місяців, контроль слід продовжувати протягом цього періоду.
- До початку лікування препаратом Фламмегіс® необхідно перевіряти усіх пацієнтів на наявність активного та неактивного («латентного») туберкульозу. Усім пацієнтам необхідно проводити відповідні відбірні аналізи, зокрема шкірну туберкулінову пробу та рентгенівське дослідження грудної клітки.
- У разі діагностики активного туберкульозу лікування препаратом Фламмегіс® не слід розпочинати.
- Якщо існує підозра на наявність латентного туберкульозу, слід проконсультуватися із спеціалістом, який має досвід у лікуванні туберкульозу. В описаних нижче ситуаціях баланс переваг/ризиків лікування препаратом Фламмегіс® слід дуже ретельно зважувати.
- У разі діагностики неактивного («латентного») туберкульозу необхідно розпочати лікування латентного туберкульозу протитуберкульозними засобами до початку лікування препаратом Фламмегіс®.
- У пацієнтів з численними або значними факторами ризику розвитку туберкульозу та негативним результатом тесту на латентний туберкульоз слід зважити доцільність застосування протитуберкульозної терапії до початку введення інфліксимабу.
- Застосування протитуберкульозної терапії також слід розглянути до початку введення препарату Фламмегіс® пацієнтам з наявністю латентного або активного туберкульозу у минулому.

Вірусні гепатити

- До початку лікування препаратом Фламмегіс® пацієнти мають пройти аналіз на наявність інфекції HBV.
- Носіям HBV, які потребують лікування інфліксимабом, необхідний ретельний контроль ознак та симптомів активної інфекції HBV протягом курсу лікування та декількох місяців після завершення курсу лікування.
- Якщо у пацієнта спостерігається реактивація HBV, застосування препарату Фламмегіс® слід припинити і розпочати відповідне підтримуюче лікування.

Контроль печінкових маркерів

У разі появи жовтяниці та/або підвищення рівнів АЛТ (аналінамінотрансферази) у ≥ 5 разів порівняно з нормою слід припинити лікування препаратом Фламмегіс® та провести ретельне дослідження

Вакцинація

Рекомендується не застосовувати живі вакцини під час курсу лікування препаратом.

Рекомендується здійснення дітям-пацієнтам, якщо це можливо, усіх необхідних вакцинацій згідно з місцевою діючою нормативно-правовою базою щодо вакцинацій до початку лікування препаратом Фламмегіс®

Демієлінізуючі захворювання

Для пацієнтів, у яких попередньо існували або нещодавно з'явилися демієлінізуючі захворювання, слід ретельно зважити переваги і ризики застосування засобів анти-TNF до початку лікування препаратом Фламмегіс®. У разі розвитку цих захворювань розглядають можливість припинення курсу лікування препаратом Фламмегіс®.

Курці

Слід ретельно зважувати доцільність лікування для пацієнтів з підвищеним ризиком злякисних новоутворень через схильність до активного куріння.

Злякисні новоутворення в анамнезі

Слід із обережністю призначати лікування блокаторами TNF пацієнтам із наявністю злякисних новоутворень у минулому та розглядати доцільність продовження лікування пацієнтів, у яких з'явилося зазначене новоутворення.

Усі пацієнти з виразковим колітом, що мають підвищений ризик розвитку дисплазії або раку товстої кишки (наприклад, пацієнти із застарілим виразковим колітом або первинним склерозуючим холангітом), а також пацієнти з наявністю дисплазії

або раку товстої кишки в історії хвороби, повинні проходити аналіз на дисплазію через регулярні проміжки часу до початку лікування та протягом ходу захворювання. Цей аналіз включає колоноскопію та ряд біопсій згідно з місцевими рекомендаціями.

Хвороби серця

Препарат Фламмегіс® слід із обережністю застосовувати для лікування пацієнтів із слабкою серцевою недостатністю (клас I/II за класифікацією NYHA).

Хвороби крові

Серед пацієнтів, які використовують блокатори TNF, у тому числі інфліксимаб, спостерігалися випадки панцитопенії, лейкопенії, нейтропенії та тромбоцитопенії. Для пацієнтів з підтвердженими значними гематологічними аномаліями слід зважити доцільність припинення лікування препаратом.

Вагітність

Жінки, здатні до народження дітей, повинні застосовувати належні заходи контрацепції для запобігання вагітності і продовжувати використовувати зазначені засоби протягом принаймні 6-ти місяців після останньої інфузії препарату Фламмегіс®.

Інформація щодо вагітностей, під час яких пацієнтки застосовували інфліксимаб, не свідчить про неочікувані впливи на результат вагітності, не було зафіксовано ознак токсичності для матері, ембріотоксичності або тератогенності. Наявний клінічний досвід є надто обмеженим, щоб виключити ризики, тому застосування інфліксимабу під час вагітності не рекомендується.

Інфліксимаб проходить крізь плаценту та виявлявся протягом періоду до 6-ти місяців у сироватці немовлят, народжених від матерів, які застосовували інфліксимаб під час вагітності. Відповідно, ризик розвитку інфекцій може бути підвищеним для цих немовлят. Введення живих вакцин немовлятам, які піддавалися впливу інфліксимабу у материнській утробі, не рекомендується протягом 6-ти місяців з моменту останньої інфузії інфліксимабу матері під час вагітності.

Невідомо, чи екскретується інфліксимаб у молоко людини. Тому рекомендовано припинити годування груддю під час та після лікування препаратом Фламмегіс®. Годування груддю дозволяється не раніше ніж через 6 місяців після закінчення лікування (враховуючи важливість терапії для матері).

Якщо у Вас залишилися питання стосовно препарату Фламмегіс, будь ласка, звертайтеся до мене за адресою olha.zadolska@egis.ua чи за телефоном: +38050-383-58-82 (Ольга Задольська, ТОВ «Егіс Україна»)



Затверджений у понад 94 країнах світу, включаючи США, Канаду, Японію та всю Європу¹ 6 рандомізованих контрольованих досліджень⁶ 58 досліджень у реальній клінічній практиці⁶

Список літератури

1. European Medicines Agency Summary of Product Characteristics (SmPC). CT-P13. Available at http://www.ema.europa.eu/docs/en_GB/document_library/EPAR_-_Product_Information/human/002576/WC500150871.pdf [Last accessed February 2020]. 2. Dorner T, Strand V, Cornes P. et al. The changing landscape of biosimilars in rheumatology. *Annals of the Rheumatic Diseases*, 2016; 75: 974-982. 3. Celltrion. CT-P13 (infliximab biosimilar). Briefing document for the Arthritis Advisory Committee. <https://www.fda.gov/downloads/advisorycommittees/committeesmeetingmaterials/drugs/arthritisadvisorycommittee/ucm484864.pdf>. Published February, 2016. Accessed February, 2018. 4. European Medicines Agency. Assessment report: Remsima. 2013. Доступно за посиланням: HYPERLINK <http://www.ema.europa.eu/docs/en_GB/document_library/EPAR%20Public_assessment_report/human/002576/WC500151486.pdf> http://www.ema.europa.eu/docs/en_GB/document_library/EPAR_Public_assessment_report/human/002576/WC500151486.pdf. Режим доступу 18.02.2019. 5. US Food and Drug Administration. Inflectra (infliximab-dyyb) prescribing information. Доступно за посиланням: http://www.accessdata.fda.gov/drugsatfda_docs/label/2016/125544s000lbl.pdf. Режим доступу 18.02.2019. 6. Numan S, Faccin F. Non-medical Switching from Originator Tumor Necrosis Factor Inhibitors to Their Biosimilars: Systematic Review of Randomized Controlled Trials and Real-World Studies. *Adv Ther*. 2018 Sep; 35 (9): 1295-1332. doi: 10.1007/s12325-018-0742-9. 7. Park W, Hrycaj P, Jeka S. et al. A randomised, double-blind, multicentre, parallel-group, prospective study comparing the pharmacokinetics, safety, and efficacy of CT-P13 and innovator infliximab in patients with ankylosing spondylitis: the PLANETAS study. *Annals of the Rheumatic Diseases* 2013; 72 (10): 1605-1612. 8. Park W, Yoo D.H., Jaworski J. Comparable long-term efficacy, as assessed by patient-reported outcomes, safety and pharmacokinetics, of CT-P13 and reference infliximab in patients with ankylosing spondylitis: 54-week results from the randomized, parallel-group PLANETAS study. *Arthritis Res Ther*. 2016 Jan 20; 18: 25. doi: 10.1186/s13075-016-0930-4. 9. Yoo D.H., Hrycaj P, Miranda P. et al. A randomised, double-blind, parallel-group study to demonstrate equivalence in efficacy and safety of CT-P13 compared with innovator infliximab when coadministered with methotrexate in patients with active rheumatoid arthritis: the PLANETRA study. *Annals of the Rheumatic Diseases* 2013; 72: 1613-1620. * У різних країнах біосиміляр інфліксимабу виробництва компанії Celltrion CT-P13 зареєстрований під такими торговими назвами, як Фламмегіс, Ремсіма та Інфлектра. ** Під імуногенністю мається на увазі кількість пацієнтів з антитілами до лікарського засобу. *** Для пацієнтів, у яких не досягнуто належної відповіді на стандартне лікування.

Витяг з інструкції до медичного застосування. Фламмегіс® є біоподібним медичним продуктом. Склад: 1 флакон містить: діюча речовина: інфліксимаб — 100 мг; допоміжні речовини: сахароза (цукроза) — 500 мг, натрію дигідрофосфату, моногідрат — 2,2 мг, динатрію гідрофосфату, дигідрат — 6,1 мг, полісорбат 80 — 0,5 мг. Форма випуску. Ліофілізат для розчину для інфузії. **Показання для застосування.** Ревматоїдний артрит. Препарат Фламмегіс® у комбінації із метотрексатом призначений для послаблення ознак та симптомів, а також покращення фізичних функцій у: дорослих пацієнтів із активним захворюванням, реакція якого не застосовували метотрексат або інші засоби DMARD. У цих популяцій пацієнтів було продемонстровано зменшення швидкості прогресування ушкодження суглобів, визначене методом рентгенівського дослідження. Хвороба Крона у дорослих. Препарат Фламмегіс® призначений для: лікування помірного або тяжкого ступенів хвороби Крона у дорослих пацієнтів, у яких не досягнуто належної реакції на лікування, незважаючи на повний відповідний курс лікування кортикостероїдами та/або імунодепресантами, або пацієнтів, які не переносять або мають медичні протипоказання до лікування зазначеними засобами; лікування гострої форми хвороби Крона із утворенням фістул у дорослих пацієнтів, у яких не досягнуто належної відповіді на лікування, незважаючи на повний відповідний традиційний курс лікування (що включає антибіотики, дренаж та застосування імунодепресантів). Хвороба Крона у дітей. Препарат Фламмегіс® призначений для лікування тяжкої форми хвороби Крона у дітей віком від 6-ти до 17-ти років, у яких не досягнуто належної реакції на лікування традиційними методами, що включають кортикостероїди, імуномодулятори та первинну харчову терапію, та пацієнтів, які не переносять або мають медичні протипоказання до лікування зазначеними засобами. У проведеному клінічному випробуванні препарат інфліксимаб призначався лише у поєднанні із традиційним лікуванням та імунодепресантами. Виразковий коліт. Препарат Фламмегіс® призначений для лікування помірного або тяжкого ступенів виразкового коліту у дорослих пацієнтів, у яких не досягнуто належної реакції на лікування традиційними методами, що включають кортикостероїди та 6-меркаптопурин (6-MP) або азатиоприн (AZA), чи пацієнтів, які не переносять або мають медичні протипоказання до лікування зазначеними засобами. Анкілозуючий спонділіт. Препарат Фламмегіс® призначений для лікування тяжкого ступеню анкілозуючого спонділіту у дорослих пацієнтів, у яких не досягнуто належної відповіді на лікування традиційними методами. Псоріатичний артрит. Препарат Фламмегіс® призначений для лікування гострого та прогресуючого псоріатичного артриту у дорослих пацієнтів, у яких не досягнуто належної реакції на попереднє лікування засобами DMARD. Препарат Фламмегіс® слід застосовувати: у поєднанні із метотрексатом; або окремо для лікування пацієнтів із непереносимістю метотрексату чи осіб, яким метотрексат протипоказаний. Було показано, що інфліксимаб покращує фізичні функції у пацієнтів із псоріатичним артритом, а також зменшує швидкість прогресування периферійного ушкодження суглобів, визначеного шляхом рентгенівського дослідження, у пацієнтів із симетричними підтипами хвороби, що уражають декілька суглобів. Псоріаз. Препарат Фламмегіс® призначений для лікування дорослих пацієнтів з помірним або тяжким перебігом блашкового псоріазу у дорослих пацієнтів, у яких не досягнуто належної відповіді, наявній протипоказання або непереносимість при застосуванні інших системних засобів, у тому числі циклоспорину, метотрексату або псоралену у поєднанні із опроміненням УФ-променями довгохвильового спектра (PUVA). Лікування препаратом Фламмегіс® має розпочинатися та проводитися під наглядом кваліфікованих лікарів, що мають досвід у діагностиці та лікуванні зазначених хвороб. Препарат Фламмегіс® має вводитися внутрішньовенно. Лікування препаратом Фламмегіс® має розпочинатися та проводитися під наглядом кваліфікованих лікарів, що мають досвід у діагностиці та лікуванні ревматоїдного артриту, запального захворювання кишечника, анкілозуючого спонділіту, псоріатичного артриту або псоріазу. Препарат Фламмегіс® має вводитися внутрішньовенно. Інфузії препарату Фламмегіс® мають здійснюватися кваліфікованими медичними працівниками сфери охорони здоров'я, що володіють навиками виявлення будь-яких ускладнень, пов'язаних з інфузією. Протягом курсу препарату Фламмегіс® необхідно оптимізувати дози інших препаратів, які застосовуються одночасно, наприклад кортикостероїдів та імунодепресантів. Препарат Фламмегіс® слід вводити внутрішньовенно у вигляді інфузій протягом 2-годинного періоду. За станом усіх пацієнтів, яким вводили препарат Фламмегіс®, слід спостерігати принаймні 1–2 години після інфузії для виявлення гострих реакцій, пов'язаних з інфузією. **Побічна дія.** Найбільш серйозні реакції ADR, пов'язані із застосуванням блокатів TNF, що спостерігалися у разі застосування інфліксимабу, включали реактивацію вірусу гепатиту В (HBV), застійну серцеву недостатність (CHF), тяжкі інфекції (у тому числі сепсис, інфекції, спричинені умовно-патогенними мікроорганізмами, та туберкульоз), сироваткову хворобу (реакції гіперчутливості оповільненого типу), гематологічні реакції, системний еритематозний вовчак / вовчаковий синдром, демієлінізуючі захворювання, гепатобілярні розлади, лімфоми, Т-клітинну лімфому печінки та селезінки (HSTCL), кишковий або перианальний абсцес (у пацієнтів з хворобою Крона) та інші серйозні реакції на інфузію. **Протипоказання.** Наявність в анамнезі реакції підвищеної чутливості до інфліксимабу, до інших мишиних білків або до будь-яких допоміжних компонентів препарату. Пацієнти з тяжкими інфекціями (туберкульоз, сепсис, абсцеси та опортуністичні інфекції), із серцевою недостатністю середнього та тяжкого ступеня тяжкості (NYHA III/IV). Діти. Препарат застосовують дітям старше 6 років при хворобі Крона. Даних щодо безпеки та ефективності застосування препарату дітям з іншою патологією недостатньо, тому в інших випадках застосування Фламмегісу дітям не рекомендовано. Вагітність. Наявний клінічний досвід є надто обмеженим, щоб виключити ризики, тому застосування інфліксимабу під час вагітності не рекомендується. **Умови зберігання.** Зберігати при температурі від 2 до 8 °C в оригінальній упаковці у недоступному для дітей місці. Не заморозувати! **Умови відпуску.** За рецептом. **Виробники.** ЗАТ Фармацевтичний Завод ЕПС, Угорщина, 1165, м. Будапешт, вул. Бекенсфельд 118-120, Угорщина. СЕЛЛТРИОН, Інч., Республіка Корея, 23, Академі-ро, Єнсу-гу, Інчхон, 406-840, Республіка Корея, 20, Академі-ро 51 беон-гіл, Єнсу-гу, Інчхон, 406-840, Республіка Корея. **Р.П.:** UA/13090/01/01. Наказ МОЗ №1572 від 30.08.2018.

Інформація для професійної діяльності лікарів та фармацевтів, а також для розповсюдження на конференціях, семінарах, симпозіумах з медичної тематики. Детальна інформація міститься в інструкції для медичного застосування.