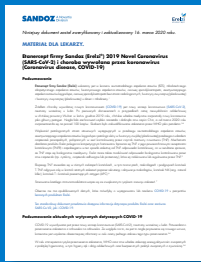




► COVID-19 a Erelzi®



Erelzi
etanercept

Etanercept firmy Sandoz (Erelzi®) 2019 Novel Coronavirus (SARS-CoV-2) i choroba wywołana przez koronawirus (Coronavirus disease, COVID-19)

Cała treść komunikatu

► COVID-19 a Hyrimoz®



Hyrimoz
adalimumab

Adalimumab firmy Sandoz (Hyrimoz®) 2019 Novel Coronavirus (SARS-CoV-2) i choroba wywołana przez koronawirus (Coronavirus disease, COVID-19)

Cała treść komunikatu

► COVID-19 a Zesly®



Zesly
infliximab

Infliximab firmy Sandoz (Zesly®) 2019 Novel Coronavirus (SARS-CoV-2) i choroba wywołana przez koronawirus (Coronavirus disease, COVID-19)

Cała treść komunikatu

PYTANIA I ODPOWIEDZI

1 Czy u osób poddawanych leczeniu immunosupresyjnemu istnieje zwiększone ryzyko rozwoju poważnych chorób wywołanych przez koronawirus (SARS-CoV-2)?

- ▶ Eksperti nadal poznają sposób, w jaki koronawirus (SARS-CoV-2) działa na organizm człowieka. Aktualne informacje sugerują, że rozwijająca się choroba ma ostrzejszy przebieg częściej u osób w podeszłym wieku, osób z istniejącymi chorobami (takimi jak nadciśnienie tętnicze, choroba serca, choroba nowotworowa, cukrzyca) i w stanach upośledzonej czynności układu odpornościowego.¹⁻³
- ▶ Ani Światowa Organizacja Zdrowia (WHO), ani europejskie i amerykańskie ośrodki zapobiegania i kontroli chorób nie wydały żadnych szczególnych ostrzeżeń dla pacjentów poddawanych leczeniu immunosupresyjnemu.¹⁻³
- ▶ Pacjenci podejrzewający, że mogli być narażeni na kontakt z SARS-CoV-2 oraz pacjenci z przedłużającymi się objawami grypopodobnymi, zwłaszcza z dusznością, powinni niezwłocznie skontaktować się z lekarzem.

2 Jakie działania są konieczne, jeśli dana osoba aktualnie poddawana jest terapii lub otrzymuje lek wpływający na układ odpornościowy?

- ▶ Zasadniczo terapie wpływające na układ odpornościowy mogą zwiększyć ryzyko zakażenia.
- ▶ Należy zachować ostrożność, jeśli rozważa się zastosowanie leczenia immunosupresyjnego u pacjentów z przewlekłym zakażeniem lub nawracającymi zakażeniami w wywiadzie. Jednak schemat trwającego leczenia immunosupresyjnego można zmienić jedynie pod kierunkiem lekarza prowadzącego.
- ▶ Firma Sandoz nie może formułować zaleceń dotyczących leczenia poszczególnych pacjentów. Decyzje terapeutyczne podejmowane są indywidualnie w każdym przypadku przez lekarza prowadzącego po przeprowadzeniu uważnej oceny korzyści i ryzyka.
- ▶ Więcej informacji zawiera standardowy dokument (SRD) odnoszący się do poszczególnych leków. We wszystkich przypadkach pacjentom należy zalecić zasięgnięcie porady medycznej w razie pojawienia się przedmiotowych i podmiotowych objawów wskazujących na wystąpienie zakażenia.
- ▶ Poza SRD, dostępna jest praca Lianga i wsp., którzy oceniali ryzyko zachorowania na COVID-19 u pacjentów z chorobą nowotworową w Chinach. Autorzy wskazują na możliwość większego ryzyka wystąpienia COVID-19 u pacjentów z chorobą nowotworową niż u osób bez nowotworu. U pacjentów onkologicznych należy rozważyć dodatkowe strategie zapobiegawcze.⁴

3 Jakie inne działania powinien podjąć fachowy personel medyczny?

- ▶ Lekarze i fachowi pracownicy ochrony zdrowia powinni zapoznać się z wydawanymi przez WHO oraz lokalne władze wytycznymi i zaleceniami dotyczącymi COVID-19. Dostępne są techniczne wytyczne wydane przez:
 - World Health Organization: Coronavirus disease (COVID-19) Technical Guidance
 - European Centre for Disease Prevention and Control: Guidance and Technical Reports
 - US Centers for Disease Control and Prevention: Information for Healthcare Professionals

Piśmiennictwo

1. World Health Organization. Coronavirus disease (COVID-19) outbreak. Accessed 28-Feb-2020. <https://www.who.int/emergencies/diseases/novel-coronavirus-2019>,
2. European Centre for Disease Prevention and Control. COVID-19. Accessed: 28-Feb-2020. <https://www.ecdc.europa.eu/en/novel-coronavirus-china>,
3. US Centers for Disease Control and Prevention. Coronavirus Disease 2019 (COVID-19). Accessed: 28-Feb-2020. <https://www.cdc.gov/coronavirus/2019-ncov/index.html>,
4. Riximyo®(Sandoz rituximab), EU Summary of Product Characteristics. Last updated: 03 Nov 2019, available at: <https://www.ema.europa.eu/en/medicines/human/EPAR/riximyo>.

Niniejszy dokument został zweryfikowany i zaktualizowany 16. marca 2020 roku.

MATERIAŁ DLA LEKARZY.

Etanercept firmy Sandoz (Erelzi®) 2019 Novel Coronavirus (SARS-CoV-2) i choroba wywołana przez koronawirus (Coronavirus disease, COVID-19)

Podsumowanie

Etanercept firmy Sandoz (Erelzi) wskazany jest w leczeniu reumatoidalnego zapalenia stawów (RZS), młodzieńczego idiopatycznego zapalenia stawów, łuszczycowego zapalenia stawów, osiowej spondyloartropatii, zeszywniającego zapalenia stawów kręgosłupa, osiowej spondyloartropatii bez zmian radiologicznych, łuszczycy zwyczajnej (plackowatej) i łuszczycy zwyczajnej (plackowatej) u dzieci i młodzieży.¹

Źródłem choroby wywołanej nowym koronawirusem (COVID-19) jest nowy szczep koronawirusa (SARS-CoV-2), nieznany wcześniej u ludzi. Po pierwszych doniesieniach o przypadkach ostrej niewydolności oddechowej w chińskiej prowincji Wuhan w końcu grudnia 2019 roku, chińskie władze medyczne rozpoznały nowy koronawirus jako główny patogen. Nagła fala zachorowań szybko narastała i dotknęła inne części Chin, a od marca 2020 roku rozprzestrzeniła się na ponad 100 krajów. Skutkiem było zakwalifikowanie zakażenia przez WHO jako pandemii.^{2,4}

Większość patologicznych zmian stawowych występujących w przebiegu reumatoidalnego zapalenia stawów, zeszywniającego zapalenia stawów kręgosłupa i patologii skóry w łuszczycy zwykłej (plackowatej) przebiega z udziałem cząsteczek prozapalnych, połączonych w sieć kontrolowaną przez czynnik martwicy nowotworu (TNF). Mechanizm działania produktu Erelzi polega na kompetycyjnym hamowaniu łączenia się TNF z jego powierzchniowymi receptorami komórkowymi (TNFR) i zapobieganiu w ten sposób zależnej od TNF odpowiedzi komórkowej, co w rezultacie sprawia, że TNF staje się biologicznie nieaktywny. Erelzi może także modulować odpowiedzi biologiczne kontrolowane przez inne cząsteczki (np. cytokiny, cząsteczki adhezyjne lub proteiny), które są indukowane lub regulowane przez TNF.⁵

Ekspresję TNF stwierdza się w różnych rodzajach komórkach, w tym monocytach, makrofagach i podgrupach komórek T. TNF odgrywa rolę w kontroli istotnych zakażeń poprzez rekrutację i aktywację makrofagów, komórek NK (ang. natural killer), komórek T i komórek prezentujących antygen (APC).⁶

Stosowanie każdego immunomodulatora wiąże się ze zwiększonym ryzykiem rozwoju zakażeń.⁷

Obecnie nie ma opublikowanych danych, które mówiłyby o występowaniu lub nasileniu COVID-19 u pacjentów leczonych produktem Erelzi.

Ten standardowy dokument przedstawia dostępne informacje dotyczące produktu Erelzi oraz zarówno SARS-CoV-2, jak i COVID-19.

Podsumowanie aktualnych wytycznych dotyczących COVID-19

COVID-19 wywołana jest przez nowy szczep koronawirusa (SARS-CoV-2), nieznany wcześniej u ludzi. Potwierdzono przenoszenie zakażenia z człowieka na człowieka. Ze względu na to, że jest to nagłe pojawienie się nowego wirusa, konieczne jest uzyskanie obszerniejszej informacji w celu oceny pełnego zakresu tego typu przenoszenia.^{2,4}

W celu zmniejszenia ryzyka przeniesienia zakażenia, WHO oraz inne władze zalecają szereg aktywności związanych z praktyką higieniczną, w tym higieny rąk i dróg oddechowych oraz bezpiecznych praktyk związanych z żywnością.^{2,4}



Erelzi może zwiększyć ryzyko wystąpienia zakażeń.¹ Należy ściśle monitorować stan pacjentów, u których w trakcie leczenia produktem Erelzi rozwinie się nowe zakażenie. Jeśli u pacjenta wystąpi ciężkie zakażenie należy przerwać podawanie produktu Erelzi, wyłącznie pod nadzorem lekarza prowadzącego.¹

Pacjenci podejrzewający, że mogli być narażeni na kontakt z SARS-CoV-2 oraz pacjenci z przedłużającymi się objawami grypopodobnymi, zwłaszcza z dusznością, powinni niezwłocznie skontaktować się z lekarzem.

Ani WHO, ani amerykańskie i europejskie ośrodki zapobiegania i kontroli chorób nie wydały żadnych szczególnych ostrzeżeń dla pacjentów poddawanych leczeniu immunosupresyjnemu.²⁴

Charakterystyka Produktu Leczniczego Erelzi – zakażenie

U pacjentów otrzymujących produkt Erelzi zgłaszano zakażenia wirusowe, które w badaniach klinicznych u dorosłych oraz w zgłoszeniach po wprowadzeniu leku do obrotu notowano rzadko ($\geq 1/10\ 000$ do $< 1/1000$).¹

Pacjentów należy poddawać badaniom kontrolnym w celu wykluczenia ewentualnych zakażeń przed, podczas i po leczeniu produktem leczniczym Erelzi, biorąc pod uwagę fakt, że średni okres półtrwania etanerceptu wynosi około 70 godzin.¹

U pacjentów leczonych etanerceptem opisywano występowanie ciężkich zakażeń, posocznicy, gruźlicy i zakażeń drobnoustrojami oportunistycznymi, w tym inwazyjnych zakażeń grzybiczych, listeriozy oraz legionelozy. Zakażenia te były wywołane przez bakterie, mykobakterie, grzyby, wirusy i pasożyty (w tym pierwotniaki). W niektórych przypadkach zakażeń, szczególnie zakażeń grzybiczych i innych zakażeń oportunistycznych, nie rozpoznano przyczyny zakażenia, co powodowało opóźnienie we wdrożeniu prawidłowego leczenia i czasami zgon. Podczas oceny pacjenta w kierunku zakażeń, należy wziąć pod uwagę narażenie pacjenta na zakażenia oportunistyczne (np. narażenie na grzybice endemiczne).¹

Pacjenci leczeni produktem Erelzi, u których w trakcie leczenia wystąpiło nowe zakażenie, powinni podlegać ścisłej obserwacji. Podawanie produktu Erelzi należy przerwać, jeżeli u pacjenta rozwinie się ciężkie zakażenie. Nie badano bezpieczeństwa i skuteczności stosowania etanerceptu u pacjentów z przewlekłymi zakażeniami. Lekarze powinni zachowywać ostrożność podczas podejmowania decyzji o stosowaniu produktu Erelzi u pacjentów z nawracającymi lub przewlekłymi zakażeniami w wywiadzie, lub z chorobami współistniejącymi, sprzyjającymi występowaniu zakażeń, takimi jak np. zaawansowana lub niepoddająca się leczeniu cukrzyca.¹

Nadzór po wprowadzeniu leku do obrotu

Chociaż firma Sandoz poprzez nadzór bezpieczeństwa po wprowadzeniu leku do obrotu ściśle monitoruje wszystkie jego zidentyfikowane działania niepożądane, rzeczywisty wskaźnik występowania lub rozpowszechnienie COVID-19 w populacji tak zróżnicowanej, jak pacjenci otrzymujący produkt leczniczy Erelzi, w bazie danych dotyczących bezpieczeństwa postmarketingowego jest nieznaną. Nie wszystkie przypadki mogą być spontanicznie zgłaszane do firmy Sandoz, zwłaszcza te, które uznano za niezwiązane z produktem Erelzi. Ponadto niepełne informacje na temat leczenia pacjentów, innych leków i schorzeń powodują trudności w ustaleniu związku przyczynowo-skutkowego między stosowanym produktem leczniczym a działaniem niepożądanym będącym przedmiotem tego dochodzenia.

Erelzi a COVID-19

Lekarze oraz inni fachowi pracownicy ochrony zdrowia muszą kierować się swoją najlepiej pojętą oceną kliniczną oraz określać stosunek korzyści do ryzyka podczas oceny stanu pacjentów i podejmowania decyzji terapeutycznych.

Pacjenci leczeni produktem Erelzi powinni kontynuować terapię, chyba że lekarz prowadzący zaleci inaczej.

Pacjenci podejrzewający, że mogli być narażeni na kontakt z SARS-CoV-2 oraz pacjenci z przedłużającymi się objawami grypopodobnymi, zwłaszcza z dusznością, powinni niezwłocznie skontaktować się z lekarzem.



Uwagi ogólne

Należy nieustannie śledzić informacje WHO oraz innych władz na temat bezpieczeństwa, higieny i aktualizacji danych. Sugerowane są następujące wskazówki dotyczące higieny:^{2,4}

1. Zachowanie dystansu

Należy ograniczyć bezpośredni kontakt z innymi ludźmi i unikać miejsc publicznych („dystans społeczny”)

Należy zachować dystans co najmniej 1 metra od innych osób

Należy unikać zwyczajowych powitań, takich jak uścisk dłoni lub obejmowanie

2. Czyszczenie powierzchni

Należy często czyścić wszystkie powierzchnie w kuchni, łazience i biurze (w tym klamki)

Należy stosować zwykłe środki odkażające używane w gospodarstwie domowym

Podczas sprzątnięcia należy nosić rękawiczki ochronne

Należy używać wyłącznie czystych mopów i ścierek

3. Regularne mycie rąk

Należy często myć ręce wodą z mydłem, przez co najmniej 30 sekund

Po spłukaniu należy wysuszyć ręce papierem kuchennym lub czystym, świeżym ręcznikiem

4. Ogólne wskazówki

Należy kasnąć lub kichać w zgięcie łokcia lub w chusteczkę higieniczną.

W razie gorączki, kaszlu i trudności w oddychaniu należy pozostać w domu, niezwłocznie skontaktować się z lekarzem i w przypadku niedawnych podróży poinformować o tym.

Należy chronić się przed innymi wirusami (takimi jak wirusy grypy), poddając się szczepieniu, jeśli nie ma ku temu przeciwwskazań.

Przydatne linki

[World Health Organization \(WHO\)](#)

[European Centre for Disease Prevention and Control](#)

[US Centers for Disease Control and Prevention \(CDC\)](#)

Źródła

1. Charakterystyka Produktu Leczniczego Erelzi z 14.11.2019
2. World Health Organization. Coronavirus disease (COVID-19) outbreak. Accessed 28-Feb-2020. <https://www.who.int/emergencies/diseases/novel-coronavirus-2019>,
3. European Centre for Disease Prevention and Control. COVID-19. Accessed: 28-Feb-2020. <https://www.ecdc.europa.eu/en/novel-coronavirus-china>,
4. US Centers for Disease Control and Prevention. Coronavirus Disease 2019 (COVID-19). Accessed: 28-Feb-2020. <https://www.cdc.gov/coronavirus/2019-ncov/index.html>,
5. Erelzi (etanercept). Sandoz. EPAR - All Authorised presentations. Last updated: 29-9-2017. https://www.ema.europa.eu/en/documents/all-authorised-presentations/erelzi-epar-all-authorised-presentations_en.pdf.
6. Kim SY, Solomon DH. Tumor necrosis factor blockade and the risk of viral infection. Nature Reviews Rheumatology. 2010/03/01 2010;6(3):165-174. <https://doi.org/10.1038/nrrheum.2009.279>,
6. Dommasch ED, Abuabara K, Shin DB, Nguyen J, Troxel AB, Gelfand JM. The risk of infection and malignancy with tumor necrosis factor antagonists in adults with psoriatic disease: a systematic review and meta-analysis of randomized controlled trials. J Am Acad Dermatol. Jun 2011;64(6):1035-1050. <https://doi.org/10.1016/j.jaad.2010.09.734>, <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/21315483>



Niniejszy dokument został zweryfikowany i zaktualizowany 16. marca 2020 roku.

Materiał do lekarzy.

Adalimumab firmy Sandoz (Hyrimoz®) 2019 Novel Coronavirus (SARS-CoV-2) i choroba wywołana przez koronawirus (Coronavirus disease, COVID-19)

Podsumowanie

Adalimumab firmy Sandoz (Hyrimoz) wskazany jest w leczeniu reumatoidalnego zapalenia stawów (RZS), młodzieńczego idiopatycznego zapalenia stawów, osiowej spondyloartropatii (zesztywniającego zapalenia stawów kręgosłupa, ZZSK i osiowej spondyloartropatii bez zmian radiograficznych charakterystycznych dla ZZSK), łuszczycowego zapalenia stawów, łuszczycy zwyczajnej (plackowatej) u dorosłych, łuszczycy zwyczajnej (plackowatej) u dzieci i młodzieży, ropnego zapalenia apokrynowych gruczołów potowych u dorosłych i młodzieży, choroby Leśniowskiego-Crohna u dorosłych, dzieci i młodzieży, wrzodziejącego zapalenia jelita grubego i zapalenia błony naczyniowej oka u dorosłych, dzieci i młodzieży.¹

Źródłem choroby wywołanej nowym koronawirusem (**COVID-19**) jest nowy szczep koronawirusa (**SARS-CoV-2**), nieznan wcześniej u ludzi. Po pierwszych doniesieniach o przypadkach ostrej niewydolności oddechowej w chińskiej prowincji Wuhan w końcu grudnia 2019 roku, chińskie władze medyczne rozpoznały nowy koronawirus jako główny patogen. Nagła fala zachorowań szybko narastała i dotknęła inne części Chin, a od marca 2020 roku rozprzestrzeniła się na ponad 100 krajów. Skutkiem było zakwalifikowanie zakażenia przez WHO jako pandemii.^{2,4}

Hyrimoz jest rekombinowanym ludzkim przeciwciałem monoklonalnym klasy IgG1, specyficznym wobec czynnika martwicy nowotworów alfa (TNF α). Hyrimoz łączy się z rozpuszczalną i przez błonową formą TNF, hamując w ten sposób oddziaływanie TNF z receptorami TNFR1 i TNFR2, powodując zahamowanie kaskady reakcji zapalnych, co zostało uznane za główny mechanizm działania we wszystkich zatwierdzonych wskazaniach dla adalimumabu.¹

Ekspresję TNF stwierdza się w różnych rodzajach komórek, w tym monocytach, makrofagach i subpopulacjach komórek T. TNF odgrywa rolę w kontroli istotnych zakażeń poprzez rekrutację i aktywację makrofagów, komórek NK (ang. natural killer), komórek T i komórek prezentujących antygen (APC).⁵

Stosowanie każdego immunomodulatora wiąże się ze zwiększonym ryzykiem rozwoju zakażeń.⁶

Obecnie nie ma opublikowanych danych, które mówiłyby o występowaniu lub nasileniu **COVID-19** u pacjentów leczonych produktem Hyrimoz.

Ten standardowy dokument przedstawia dostępne informacje dotyczące produktu Hyrimoz oraz zarówno SARS-CoV-2, jak i COVID-19.

Podsumowanie aktualnych wytycznych dotyczących COVID-19

COVID-19 wywołana jest przez nowy szczep koronawirusa (SARS-CoV-2), nieznan wcześniej u ludzi. Potwierdzono przenoszenie zakażenia z człowieka na człowieka. Ze względu na to, że jest to nagłe pojawienie się nowego wirusa, konieczne jest uzyskanie obszerniejszej informacji w celu oceny pełnego zakresu tego typu przenoszenia.^{2,4}

W celu zmniejszenia ryzyka przeniesienia zakażenia, WHO oraz inne władze zalecają szereg aktywności związanych z praktyką higieniczną, w tym higieny rąk i dróg oddechowych oraz bezpiecznych praktyk związanych z żywnością.^{2,4}

Hyrimoz może zwiększyć ryzyko wystąpienia zakażeń.¹ Należy ściśle monitorować stan pacjentów, u których w trakcie leczenia produktem Hyrimoz rozwinie się nowe zakażenie. Jeśli u pacjenta wystąpi ciężkie zakażenie należy przerwać podawanie produktu Hyrimoz, wyłącznie pod nadzorem lekarza prowadzącego.¹

Pacjenci podejrzewający, że mogli być narażeni na kontakt z SARS-CoV-2 oraz pacjenci z przedłużającymi się objawami grypopodobnymi, zwłaszcza z dusznością, powinni niezwłocznie skontaktować się z lekarzem.

Ani WHO, ani amerykańskie i europejskie ośrodki zapobiegania i kontroli chorób nie wydały żadnych szczególnych ostrzeżeń dla pacjentów poddawanych leczeniu immunosupresyjnemu.^{2,4}

Charakterystyka Produktu Leczniczego Hyrimoz – zakażenie

Zgłaszano zakażenia wirusowe, które w badaniach klinicznych notowano bardzo często ($\geq 1/10$), a także działania niepożądane, niektóre zakończone zgonem, w okresie po wprowadzeniu produktu Hyrimoz do obrotu.¹

Pacjenci otrzymujący leki z grupy antagonistów TNF są bardziej narażeni na wystąpienie ciężkich zakażeń. Zaburzenia czynności płuc mogą zwiększyć ryzyko rozwijania się zakażeń. Pacjentów należy wobec tego poddawać dokładnym badaniom kontrolnym w celu wykluczenia ewentualnych zakażeń, w tym gruźlicy przed, podczas i po leczeniu produktem leczniczym Hyrimoz. Eliminacja adalimumabu z ustroju może trwać do 4 miesięcy i w tym okresie należy kontynuować badania kontrolne.¹

Leczenia produktem leczniczym Hyrimoz nie wolno rozpoczynać u pacjentów z czynnym zakażeniem, w tym z przewlekłymi lub miejscowymi zakażeniami, do czasu opanowania zakażenia.¹

Pacjentów, u których w czasie leczenia produktem leczniczym Hyrimoz wystąpi nowe zakażenie należy poddać dokładnym badaniom kontrolnym i wykonać badania diagnostyczne w pełnym zakresie. Jeśli u pacjenta wystąpi nowe poważne zakażenie lub posocznica, należy stosować odpowiednie leczenie przeciwbakteryjne lub przeciwgrzybicze, a podawanie produktu leczniczego Hyrimoz należy wstrzymać do czasu opanowania zakażenia. Lekarze powinni zachować ostrożność rozważając użycie produktu leczniczego Hyrimoz u pacjentów z nawracającymi zakażeniami w wywiadzie lub ze schorzeniami, które mogą zwiększać skłonność do zakażeń, w tym zastosowanie w skojarzeniu leków immunosupresyjnych.¹

Poważne zakażenia

U pacjentów otrzymujących adalimumab zgłaszano poważne zakażenia, w tym posocznicę spowodowaną zakażeniem bakteryjnym, zakażeniem wywołanym przez prątki, inwazyjnym zakażeniem grzybiczym, pasożytniczym, wirusowym, a także inne oportunistyczne zakażenia, takie jak listerioza, legionelloza i zakażenie Pneumocystis.¹

Nadzór po wprowadzeniu leku do obrotu

Chociaż firma Sandoz poprzez nadzór bezpieczeństwa po wprowadzeniu leku do obrotu ściśle monitoruje wszystkie jego zidentyfikowane działania niepożądane, rzeczywisty wskaźnik występowania lub rozpowszechnienie COVID-19 w populacji tak zróżnicowanej, jak pacjenci otrzymujący produkt leczniczy Hyrimoz, w bazie danych dotyczących bezpieczeństwa postmarketingowego jest nieznaną. Nie wszystkie przypadki mogą być spontanicznie zgłaszane do firmy Sandoz, zwłaszcza te, które uznano za niezwiązane z produktem Hyrimoz. Ponadto niepełne informacje na temat leczenia pacjentów, innych leków i schorzeń powodują trudności w ustaleniu związku przyczynowo-skutkowego między stosowanym produktem leczniczym a działaniem niepożądanym będącym przedmiotem tego dochodzenia.

Hyrimoz a COVID-19

Lekarze oraz inni fachowi pracownicy ochrony zdrowia muszą kierować się swoją najlepiej pojętą oceną kliniczną oraz określać stosunek korzyści do ryzyka podczas oceny stanu pacjentów i podejmowania decyzji terapeutycznych.

Pacjenci leczeni produktem Hyrimoz powinni kontynuować terapię, chyba że lekarz prowadzący zaleci inaczej.



Pacjenci podejrzewający, że mogli być narażeni na kontakt z **SARS-CoV-2** oraz pacjenci z przedłużającymi się objawami grypopodobnymi, zwłaszcza z dusznością, powinni niezwłocznie skontaktować się z lekarzem.

Uwagi ogólne

Należy nieustannie śledzić informacje WHO oraz innych władz na temat bezpieczeństwa, higieny i aktualizacji danych. Sugerowane są następujące wskazówki dotyczące higieny:^{2,4}

1. Zachowanie dystansu

Należy ograniczyć bezpośredni kontakt z innymi ludźmi i unikać miejsc publicznych („dystans społeczny”)

Należy zachować dystans co najmniej 1 metra od innych osób

Należy unikać zwyczajowych powitań, takich jak uścisk dłoni lub obejmowanie

2. Czyszczenie powierzchni

Należy często czyścić wszystkie powierzchnie w kuchni, łazience i biurze (w tym klamki)

Należy stosować zwykle środki odkażające używane w gospodarstwie domowym

Podczas sprzątnia należy nosić rękawiczki ochronne

Należy używać wyłącznie czystych mopów i ścierek

3. Regularne mycie rąk

Należy często myć ręce wodą z mydłem, przez co najmniej 30 sekund

Po spłukaniu należy wysuszyć ręce papierem kuchennym lub czystym, świeżym ręcznikiem

4. Ogólne wskazówki

Należy kasnąć lub kichać w zgięcie łokcia lub w chusteczkę higieniczną

W razie gorączki, kaszlu i trudności w oddychaniu należy pozostać w domu, niezwłocznie skontaktować się z lekarzem i w przypadku niedawnych podróży poinformować o tym

Należy chronić się przed innymi wirusami (takimi jak wirusy grypy), poddając się szczepieniu, jeśli nie ma ku temu przeciwwskazań.

Przydatne linki

[World Health Organization \(WHO\)](#)

[European Centre for Disease Prevention and Control](#)

[US Centers for Disease Control and Prevention \(CDC\)](#)

Źródła

1. Charakterystyka Produktu Leczniczego Hyrimoz z 05.03.2020
2. World Health Organization. Coronavirus disease (COVID-19) outbreak. Accessed 28-Feb-2020. <https://www.who.int/emergencies/diseases/novel-coronavirus-2019>,
3. European Centre for Disease Prevention and Control. COVID-19. Accessed: 28-Feb-2020. <https://www.ecdc.europa.eu/en/novel-coronavirus-china>,
4. US Centers for Disease Control and Prevention. Coronavirus Disease 2019 (COVID-19). Accessed: 28-Feb-2020. <https://www.cdc.gov/coronavirus/2019-ncov/index.html>,
5. Kim SY, Solomon DH. Tumor necrosis factor blockade and the risk of viral infection. Nature Reviews Rheumatology. 2010/03/01 2010;6(3):165-174. <https://doi.org/10.1038/nrrheum.2009.279>,
6. Dommasch ED, Abuabara K, Shin DB, Nguyen J, Troxel AB, Gelfand JM. The risk of infection and malignancy with tumor necrosis factor antagonists in adults with psoriatic disease: a systematic review and meta-analysis of randomized controlled trials. J Am Acad Dermatol. Jun 2011;64(6):1035-1050. <https://doi.org/10.1016/j.jaad.2010.09.734>, <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/21315483>

MED/19/03-2020



Niniejszy dokument został zweryfikowany i zaktualizowany 16. marca 2020 roku.

Infliksymbab firmy Sandoz (Zessly®) 2019 Novel Coronavirus (SARS-CoV-2) i choroba wywołana przez koronawirus (Coronavirus disease, COVID-19)

Podsumowanie

Infliksymbab firmy Sandoz (Zessly) wskazany jest w leczeniu reumatoidalnego zapalenia stawów (RZS), choroby Crohna u dorosłych, choroby Crohna u dzieci, wrzodziejącego zapalenia jelita grubego, wrzodziejącego zapalenia jelita grubego u dzieci i młodzieży, zeszywniającego zapalenia stawów kręgosłupa, tłuszczowego zapalenia stawów i tłuszczycy.¹

Źródłem choroby wywołanej nowym koronawirusem (COVID-19) jest nowy szczep koronawirusa (SARS-CoV-2), nieznan wcześniej u ludzi. Po pierwszych doniesieniach o przypadkach ostrej niewydolności oddechowej w chińskiej prowincji Wuhan w końcu grudnia 2019 roku, chińskie władze medyczne rozpoznały nowy koronawirus jako główny patogen. Nagła fala zachorowań szybko narastała i dotknęła inne części Chin, a od marca 2020 roku rozprzestrzeniła się na ponad 100 krajów. Skutkiem było zakwalifikowanie zakażenia przez WHO jako pandemii.^{2,4}

Zessly jest chimerycznym ludzko-mysim przeciwciałem monoklonalnym, wiążącym się z dużym powinowactwem zarówno z rozpuszczalną, jak i transbłonową formą ludzkiego czynnika martwicy nowotworu alfa (TNF α), ale niewiążącym się z limfotoksyną α (TNF β). Zessly szybko tworzy stabilne kompleksy z ludzkim TNF, co jest równoznaczne z utratą aktywności biologicznej przez TNF. Zwiększone stężenie TNF oznaczane w stawach pacjentów chorych na RZS korelowało z większą aktywnością choroby. W RZS leczenie Zessly zmniejszało naciek komórek zapalnych do objętych stanem zapalnym stawów, jak również ekspresję cząsteczek odpowiedzialnych za adhezję komórkową, chemotaktyczność i degradację tkanek.¹

Ekspresję TNF stwierdza się w różnych rodzajach komórkach, w tym monocytach, makrofagach i subpopulacjach komórek T. TNF odgrywa rolę w kontroli istotnych zakażeń poprzez rekrutację i aktywację makrofagów, komórek NK (ang. natural killer), komórek T i komórek prezentujących antygen (APC).⁵

Stosowanie każdego immunomodulatora wiąże się ze zwiększonym ryzykiem rozwoju zakażeń.⁶

Obecnie nie ma opublikowanych danych, które mówiłyby o występowaniu lub nasileniu COVID-19 u pacjentów leczonych Zessly.

Ten standardowy dokument przedstawia dostępne informacje dotyczące Zessly oraz zarówno SARS-CoV-2, jak i COVID-19.

Podsumowanie aktualnych wytycznych dotyczących COVID-19

COVID-19 wywołana jest przez nowy szczep koronawirusa (SARS-CoV-2), nieznan wcześniej u ludzi. Potwierdzono przenoszenie zakażenia z człowieka na człowieka. Ze względu na to, że jest to nagłe pojawienie się nowego wirusa, konieczne jest uzyskanie obszerniejszej informacji w celu oceny pełnego zakresu tego typu przenoszenia.^{2,4}

W celu zmniejszenia ryzyka przeniesienia zakażenia, WHO oraz inne władze zalecają szereg aktywności związanych z praktyką higieniczną, w tym higieny rąk i dróg oddechowych oraz bezpiecznych praktyk związanych z żywnością.^{2,4}

Zessly może zwiększyć ryzyko wystąpienia zakażeń.¹ Należy ściśle monitorować stan pacjentów, u których w trakcie leczenia Zessly rozwinie się nowe zakażenie. Jeśli u pacjenta wystąpi ciężkie zakażenie należy przerwać podawanie Zessly, wyłącznie pod nadzorem lekarza prowadzącego.¹

Pacjenci podejrzewający, że mogli być narażeni na kontakt z SARS-CoV-2 oraz pacjenci z przedłużającymi się objawami grypopodobnymi, zwłaszcza z dusznością, powinni niezwłocznie skontaktować się z lekarzem.



Ani WHO, ani amerykańskie i europejskie ośrodki zapobiegania i kontroli chorób nie wydały żadnych szczególnych ostrzeżeń dla pacjentów poddawanych leczeniu immunosupresyjnemu.^{2,4}

Charakterystyka Produktu Leczniczego Zessly – zakażenie

Zgłaszano zakażenia wirusowe (np. grypę, zakażenia wirusem herpes), które w badaniach klinicznych notowano bardzo często ($\geq 1/10$), a także działania niepożądane, niektóre zakończone zgonem, w okresie po wprowadzeniu produktu Zessly do obrotu.¹

Pacjenci muszą być uważnie monitorowani z uwagi na możliwość wystąpienia zakażeń, w tym zakażeń grzybiczych zarówno przed, podczas, jak i po zakończeniu leczenia infliksymabem. Eliminacja infliksymabu może trwać do 6 miesięcy, dlatego bardzo istotna jest obserwacja pacjentów w tym okresie. Leczenie produktem leczniczym Zessly należy przerwać, jeśli u pacjenta wystąpią objawy poważnego zakażenia lub posocznicy.¹

U pacjentów z przewlekłym zakażeniem lub nawracającymi zakażeniami w wywiadzie, w tym u pacjentów poddanych leczeniu immunosupresyjnemu, należy zachować szczególną ostrożność rozważając podanie produktu leczniczego Zessly. Pacjentom należy doradzić aby, jeśli to możliwe, unikali narażenia na czynniki potencjalnie zwiększające ryzyko zakażenia.¹

Czynnik martwicy nowotworu (TNF) pośredniczy w zapaleniu i moduluje komórkową odpowiedź immunologiczną. Dane doświadczalne wskazują, że TNF jest istotny dla wewnątrzkomórkowego zwalczania zakażeń. Badania kliniczne wskazują, że obrona gospodarza przeciw zakażeniom jest zmniejszona u niektórych pacjentów leczonych infliksymabem.¹

Należy zauważyć, że zahamowanie TNF może maskować objawy zakażenia, takie jak gorączka. Wczesne rozpoznanie nietypowych objawów klinicznych poważnych zakażeń i rzadkich, typowych objawów klinicznych oraz nietypowych zakażeń ma największy wpływ na skrócenie czasu do postawienia diagnozy i rozpoczęcia leczenia.¹

Pacjenci przyjmujący leki blokujące TNF są bardziej podatni na ciężkie zakażenia.¹

U pacjentów leczonych infliksymabem obserwowano występowanie grzylicy, zakażeń bakteryjnych, w tym posocznicy i zapalenia płuc, inwazyjnych zakażeń grzybiczych, wirusowych i innych zakażeń oportunistycznych. Niektóre z tych zakażeń prowadziły do zgonu; najczęściej obserwowano zakażenia oportunistyczne ze współczynnikiem śmiertelności $>5\%$, w tym pneumocystozę, kandydozę, listeriozę i aspergilozę.¹

Pacjentów leczonych produktem leczniczym Zessly, u których wystąpiło nowe zakażenie, należy poddać bardzo dokładnej obserwacji oraz całościowemu procesowi diagnostycznemu. Jeżeli u pacjenta wystąpi ciężkie zakażenie lub posocznica, należy przerwać podawanie produktu leczniczego Zessly i rozpocząć odpowiednie leczenie przeciwbakteryjne lub przeciwgrzybicze do czasu opanowania zakażenia.¹

Nadzór po wprowadzeniu leku do obrotu

Chociaż firma Sandoz poprzez nadzór bezpieczeństwa po wprowadzeniu leku do obrotu ściśle monitoruje wszystkie jego zidentyfikowane działania niepożądane, rzeczywisty wskaźnik występowania lub rozpowszechnienie COVID-19 w populacji tak zróżnicowanej, jak pacjenci otrzymujący produkt leczniczy Zessly, w bazie danych dotyczących bezpieczeństwa postmarketingowego jest nieznany. Nie wszystkie przypadki mogą być spontanicznie zgłaszane do firmy Sandoz, zwłaszcza te, które uznano za niezwiązane z produktem Zessly. Ponadto niepełne informacje na temat leczenia pacjentów, innych leków i schorzeń powodują trudności w ustaleniu związku przyczynowo-skutkowego między stosowanym produktem leczniczym a działaniem niepożądanym będącym przedmiotem tego dochodzenia.

Zessly a COVID-19

Lekarze oraz inni fachowi pracownicy ochrony zdrowia muszą kierować się swoją najlepiej pojętą oceną kliniczną oraz określać stosunek korzyści do ryzyka podczas oceny stanu pacjentów i podejmowania decyzji terapeutycznych.



Pacjenci leczeni produktem Zessly powinni kontynuować terapię, chyba że lekarz prowadzący zaleci inaczej.

Pacjenci podejrzewający, że mogli być narażeni na kontakt z **SARS-CoV-2** oraz pacjenci z przedłużającymi się objawami grypopodobnymi, zwłaszcza z dusznością, powinni niezwłocznie skontaktować się z lekarzem.

Uwagi ogólne

Należy nieustannie śledzić informacje WHO oraz innych władz na temat bezpieczeństwa, higieny i aktualizacji danych. Sugerowane są następujące wskazówki dotyczące higieny:²⁻⁴

1. Zachowanie dystansu

Należy ograniczyć bezpośredni kontakt z innymi ludźmi i unikać miejsc publicznych („dystans społeczny”)

Należy zachować dystans co najmniej 1 metra od innych osób

Należy unikać zwyczajowych powitań, takich jak uścisk dłoni lub obejmowanie

2. Czyszczenie powierzchni

Należy często czyścić wszystkie powierzchnie w kuchni, łazience i biurze (w tym klamki)

Należy stosować zwykłe środki odkażające używane w gospodarstwie domowym

Podczas sprzątnięcia należy nosić rękawiczki ochronne

Należy używać wyłącznie czystych mopów i ścierek

3. Regularne mycie rąk

Należy często myć ręce wodą z mydłem, przez co najmniej 30 sekund

Po splukaniu należy wysuszyć ręce papierem kuchennym lub czystym, świeżym ręcznikiem

4. Ogólne wskazówki

Należy kasnąć lub kichać w zgięcie łokcia lub w chusteczkę higieniczną

W razie gorączki, kaszlu i trudności w oddychaniu należy pozostać w domu, niezwłocznie skontaktować się z lekarzem i w przypadku niedawnych podróży poinformować o tym

Należy chronić się przed innymi wirusami (takimi jak wirusy grypy), poddając się szczepieniu, jeśli nie ma ku temu przeciwwskazań.

Przydatne linki

[World Health Organization \(WHO\)](#)

[European Centre for Disease Prevention and Control](#)

[US Centers for Disease Control and Prevention \(CDC\)](#)

Źródła

1. Charakterystyka Produktu Leczniczego Zessly z 16.01.2020
2. World Health Organization. Coronavirus disease (COVID-19) outbreak. Accessed 28-Feb-2020. <https://www.who.int/emergencies/diseases/novel-coronavirus-2019>,
3. European Centre for Disease Prevention and Control. COVID-19. Accessed: 28-Feb-2020. <https://www.ecdc.europa.eu/en/novel-coronavirus-china>,
4. US Centers for Disease Control and Prevention. Coronavirus Disease 2019 (COVID-19). Accessed: 28-Feb-2020. <https://www.cdc.gov/coronavirus/2019-ncov/index.html>,
5. Kim SY, Solomon DH. Tumor necrosis factor blockade and the risk of viral infection. Nature Reviews Rheumatology. 2010/03/01 2010;6(3):165-174. <https://doi.org/10.1038/nrrheum.2009.279>,
6. Dommasch ED, Abuabara K, Shin DB, Nguyen J, Troxel AB, Gelfand JM. The risk of infection and malignancy with tumor necrosis factor antagonists in adults with psoriatic disease: a systematic review and meta-analysis of randomized controlled trials. J Am Acad Dermatol. Jun 2011;64(6):1035-1050. <https://doi.org/10.1016/j.jaad.2010.09.734>, <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/21315483>



Erelzi, 25 mg/50 mg roztwór do wstrzykiwań w ampułko-strzykawce; 50 mg roztwór do wstrzykiwań we strzykawkach. **Skład:** Każda ampułko-strzykawka zawiera 25 mg lub 50 mg etanerceptu. Każda strzykawka zawiera 50 mg etanerceptu. Szczegółowe informacje nt. etanerceptu, patrz ChPL. Lek zawiera <1 mmol (23 mg) sodu na 25 mg lub 50 mg, tzn. lek jest zasadniczo „wolny od sodu”. **Wskazania: Reumatoidalne zapalenie stawów (RZS):** lek w połączeniu z MTX jest wskazany w leczeniu RZS o przebiegu umiarkowanym do ciężkiego u dorosłych, gdy stosowanie przeciwrheumatycznych leków modyfikujących przebieg choroby (DMARD), w tym MTX (jeśli nie jest przeciwwskazany), jest niewystarczające. Lek można stosować w monoterapii w razie nietolerancji MTX lub gdy dalsze leczenie MTX jest nieodpowiednie. Lek jest również wskazany w leczeniu ciężkiego, czynnego i postępującego RZS u dorosłych nieleczonych wcześniej MTX. Etanercept w monoterapii lub z MTX powodował spowolnienie postępu związanego z uszkodzeniem struktury stawów, wykazane w badaniu Rtg i poprawę sprawności fizycznej. **Młodzieńcze idiopatyczne zapalenie stawów (MIZS):** Leczenie wielostawowego zapalenia stawów (z obecnością czynnika reumatoidalnego lub bez) oraz rozwiniętego skąpstawowego zapalenia stawów u dzieci i młodzieży w wieku od 2 lat, w przypadkach niewystarczającej odpowiedzi na MTX lub potwierdzonej jego nietolerancji. Leczenie łuszczykowego zapalenia stawów u młodzieży w wieku od 12 lat, w przypadkach niewystarczającej odpowiedzi na MTX lub potwierdzonej jego nietolerancji. Leczenie zapalenia stawów na tle zapalenia przyczepów ścięgniętych u młodzieży w wieku od 12 lat w razie niewystarczającej odpowiedzi lub potwierdzonej nietolerancji na tradycyjne leczenie. Nie badano etanerceptu u dzieci <2 lat. **Łuszczykowe zapalenie stawów:** Leczenie czynnego i postępującego łuszczykowego zapalenia stawów u dorosłych, gdy wcześniejsze stosowanie leków z grupy DMARD było niewystarczające. Etanercept poprawiał sprawność fizyczną u pacjentów z łuszczykowym zapaleniem stawów i spowolnił postęp uszkodzenia stawów obwodowych (potwierdzone w badaniu Rtg u pacjentów z wielostawowym symetrycznym podtypem choroby. **Osiowa spondyloartropatia: Zesztywniające zapalenie stawów kręgosłupa (ZSZK)** Leczenie dorosłych z ciężkim, czynnym ZSZK w przypadkach niewystarczającej odpowiedzi na terapię konwencjonalną. **Osiowa spondyloartropatia bez zmian radiologicznych** Leczenie dorosłych z ciężką postacią osiowej spondyloartritis bez zmian radiologicznych z obiektywnymi objawami przedmiotowymi zapalenia, w tym zwiększonym stężeniem białka C-reaktywnego i/lub zmianami w badaniu MR, którzy wykazali niewystarczającą odpowiedź na NLPZ. **Łuszczyka zwykła (plackowata):** Leczenie dorosłych z łuszczyką zwykłą (plackowatą) o przebiegu umiarkowanym do ciężkiego, którzy nie odpowiedzieli na leczenie lub mają przeciwwskazania do leczenia, lub wykazując brak tolerancji na inne formy terapii układowej włączając cyklosporynę, MTX lub PUVA. **Łuszczyka zwykła (plackowata) u dzieci i młodzieży:** Leczenie dzieci i młodzieży w wieku od 6 lat z przewlekłą, ciężką postacią łuszczyki zwykłej (plackowatej), które nieadekwatnie odpowiadają na dotychczasowe leczenie lub wykazują brak tolerancji na inne terapie układowe lub fototerapie. **Dawkowanie i sposób podawania:** Leczenie powinien podejmować i nadzorować specjalista z doświadczeniem w diagnostyce i terapii chorób wymienionych we wskazaniach. **RZS:** 25 mg 2 razy w tygodniu. Alternatywnie, 50 mg raz w tygodniu. **Łuszczykowe zapalenie stawów, zesztywniające zapalenie stawów kręgosłupa i osiowa spondyloartritis bez zmian radiologicznych:** 25 mg 2 razy w tygodniu lub 50 mg raz w tygodniu. W tych wskazaniach odpowiedź kliniczną uzyskuje się zwykle w ciągu 12 tygodni leczenia. Należy rozważyć dalsze leczenie w razie nieuzyskania odpowiedzi w tym czasie. **Łuszczyka zwykła (plackowata):** 25 mg 2 razy w tygodniu lub 50 mg raz w tygodniu. Można też stosować 50 mg 2 razy w tygodniu do 12 tygodni, a następnie (jeśli to konieczne) 25 mg 2 razy w tygodniu lub 50 mg raz w tygodniu. Leczenie należy kontynuować do osiągnięcia remisji, aż do 24 tygodni. U niektórych dorosłych należy rozważyć terapię ciągłą, >24 tygodni. Jeśli nie stwierdzono odpowiedzi na leczenie po 12 tygodniach, lek należy odstawić. Jeśli wskazane jest ponowne leczenie etanerceptem, należy stosować podaną wyżej długość leczenia. Należy stosować 25 mg 2 razy w tygodniu lub 50 mg raz w tygodniu. **Zaburzenia czynności nerek i wątroby, osoby w podeszłym wieku:** zmiana dawki nie jest konieczna. **Dzieci i młodzież:** Leku nie należy (i nie można) stosować u pacjentów, u których konieczne jest podanie innej dawki niż 25 mg lub 50 mg. **Wzrósca** należy stosować inny lek zawierający etanercept w odpowiedniej mocy. Dawka leku zależy od masy ciała. Pacjentom o mc. <62,5 kg należy podawać lek w postaci proszku i rozpuszczać w wodzie do sporządzenia roztworu do wstrzykiwań w dawce przeliczonej na kg mc. Pacjenci o mc. >62,5 kg mogą stosować ampułko-strzykawkę lub wstrzykiwacz o ustalonej dawce. **MIZS:** 0,4 mg/kg sc. (max. do 25 mg) 2 razy w tygodniu co 3–4 dni lub 0,8 mg/kg mc. (max. do 50 mg) raz w tygodniu. W razie braku odpowiedzi po 4 miesiącach leczenia, należy rozważyć odstawienie leku. Folka z dawką 10 mg może być bardziej odpowiednia do podawania leku dzieciom z MIZS o mc. <25 kg. Brak formalnych badań u dzieci od 2 do 3 lat. Ograniczone dane wskazują, że profil bezpieczeństwa u dzieci w tym wieku jest podobny do notowanego u dorosłych i dzieci w wieku >4 lat podczas podawania leku w dawce 0,8 mg/kg sc. raz w tygodniu. Lek we wskazaniu MIZS nie ma zastosowania u dzieci <2 lat. **Łuszczyka zwykła (plackowata) u dzieci (>6 lat) i młodzieży:** 0,8 mg/kg (max. do 50 mg) raz w tygodniu przez okres do 24 tygodni. W razie braku odpowiedzi po 12 tygodniach leczenia lek należy odstawić. Jeśli jest wskazane ponowne leczenie etanerceptem, należy stosować powyższą długość leczenia. Stosować dawkę 0,8 mg/kg (max. do 50 mg) raz w tygodniu. Etanercept nie ma zastosowania u dzieci <6 lat we wskazaniu łuszczyka zwykła (plackowata). **Sposób podawania:** Podanie podskórne (sc.). Pełna instrukcja podania znajduje się w ulocie dla pacjenta. **Przeciwwskazania:** Nadwrażliwość na substancję czynną lub na którąkolwiek substancję pomocniczą. Posocznica lub zagrożenie jej wystąpienia. Nie należy rozpoczynać leczenia lekiem Erelzi u pacjentów z czynnymi zakażeniami, w tym z zakażeniami przewlekłymi lub miejscowymi. **Ostrzeżenia i środki ostrożności:** Należy czytelnie zapisać nazwę własną i numer serii podawanego leku. **Zakażenia:** Należy zbadać przed rozpoczęciem leczenia, w trakcie i po jego zakończeniu, czy pacjent ma zakażenie (średni okres półtrwania etanerceptu wynosi ~70 h (zakres: 7-300 h). Podczas leczenia etanerceptem notowano ciężkie zakażenia, posocznice, gruźlicę i zakażenia oportunistyczne, w tym inwazyjne zakażenia grzybicze, listeriozę i legionellozę. Zakażenia były wywołane przez bakterie, mykobakterie, grzyby, wirusy i pasożyty (w tym pierwotniaki). W niektórych przypadkach, szczególnie zakażeń grzybiczych i innych zakażeń oportunistycznych, nie rozpoznano etiologii, co opóźniło wdrożenie prawidłowego leczenia i powodowało czasami zgon. Podczas oceny pacjenta w kierunku zakażeń należy brać pod uwagę narażenie

go na zakażenia oportunistyczne (np. na grzybicę endemiczną). Jeśli w trakcie leczenia wystąpi nowe zakażenie, należy ściśle obserwować stan pacjenta. W razie ciężkiego zakażenia podawanie leku należy przerwać. Nie badano bezpieczeństwa i skuteczności u osób z przewlekłymi zakażeniami. Należy zachowywać ostrożność u osób z nawracającymi/przewlekłymi zakażeniami w wywiadzie lub ze sprzyjającymi zakażeniami chorobami współistniejącymi, tj. zaawansowana lub oporna na leczenie cukrzyca. **Gruźlica:** Istnieją doniesienia o czynnej gruźlicy, w tym prosowie i gruźlicy poza płucami u osób leczonych etanerceptem. Przed rozpoczęciem leczenia należy zbadać (w tym szczegółowy wywiad z osobistą historią gruźlicy lub ew. wcześniejsze kontakty z gruźlicą, wcześniejsze i/lub aktualne leczenie immunosupresyjne), czy u pacjenta nie występuje czynna lub utajona gruźlica. U wszystkich pacjentów należy wykonać badania przesiewowe, tzn. tuberkulinową próbę skórną i Rtg klatki piersiowej. Informacje o badaniach należy zapisać w Karcie oszpeceń dla pacjenta. Istnieje ryzyko fałszywie ujemnego wyniku tuberkulinowej próby skórną, zwłaszcza u osób ciężko chorych lub ze zmniejszoną odpornością. Nie wolno rozpoczynać leczenia w przypadku rozpoznania czynnej gruźlicy. Gruźlicę utajoną należy leczyć przed rozpoczęciem podawania etanerceptu i ocenić stosunek korzyści do ryzyka jego podawania. Wszystkich pacjentów należy poinformować o konieczności zgłoszenia objawów, które mogłyby wskazywać na gruźlicę (tj. utrzymujący się kaszel, wyniszczenie i/lub utrata masy ciała, niewielka gorączka). **Nawrót zapalenia wątroby typu B:** zgłaszano takie przypadki u osób wcześniej zakażonych HBV i jednocześnie otrzymujących antagonistów TNF, w tym etanercept. Obejmuje to raporty o reaktywacji zapalenia wątroby typu B u osób z dodatnim wynikiem anti-HBc, ale ujemnym HBsAg. Przed rozpoczęciem leczenia należy wykluczyć zakażenie HBV. Jeśli wynik testu jest dodatni, należy skonsultować się z lekarzem z doświadczeniem w leczeniu zapalenia wątroby typu B. Zachować ostrożność podczas stosowania etanerceptu u osób zakażonych HBV. Należy je obserwować w celu wykrycia objawów czynnego zakażenia HBV podczas terapii i przez kilka tygodni po jej zakończeniu. Brak danych dotyczących terapii przeciwwirusowej osób zakażonych HBV podczas jednoczesnego podawania antagonistów TNF. U pacjentów zakażonych HBV należy odstawić etanercept i rozpocząć skuteczne leczenie przeciwwirusowe z odpowiednim leczeniem wspomagającym. **Zaostrzenie zapalenia wątroby typu C:** zgłaszano takie przypadki u osób otrzymujących etanercept. Zachować ostrożność podczas stosowania etanerceptu u osób z zapaleniem wątroby typu C w wywiadzie. **Jednoczesne leczenie anakiną:** wiązało się z większym ryzykiem ciężkich zakażeń i neutropenii niż podczas monoterapii etanerceptem. Nie wykazano większych korzyści z jednoczesnego zastosowania tych leków, więc nie zaleca się jednoczesnego ich stosowania. **Jednoczesne leczenie abataceptem:** prowadziło do zwiększenia liczby ciężkich zdarzeń niepożądanych. Nie wykazano większych korzyści z jednoczesnego zastosowania tych leków, więc nie zaleca się jednoczesnego ich stosowania. **Reakcje alergiczne:** występują często. Odnotowano obrzęk naczyń nerwowych, pokrzywkę, a także ciężkie reakcje alergiczne. W razie jakiegokolwiek ciężkiej reakcji alergicznej lub anafilaktycznej etanercept należy natychmiast odstawić i wdrożyć leczenie. **Immunosupresja:** TNF jest mediatorem reakcji zapalnych i moduluje komórkową odpowiedź immunologiczną, więc prawdopodobny jest wpływ leczenia antagonistami TNF (w tym etanerceptem) na zdolności obronne organizmu przeciw zakażeniom i nowotworom. W badaniu u leczonych etanerceptem dorosłych z RZS nie potwierdzono zaburzeń nadwrażliwości typu późnego, zmniejszenia stężenia immunoglobulin lub zmian ilościowych komórek efektorowych. U 2 pacjentów z MIZS rozwinęło się zakażenie wirusem ospy wietrznej i objawy jalonego zapalenia opon mózgowo-rdzeniowych, które ustąpiły bez następstw. Pacjenci poddani znaczącej ekspozycji na wirusa ospy wietrznej powinni czasowo przerwać stosowanie etanerceptu, a lekarz powinien rozważyć leczenie zapobiegawcze: podanie immunoglobuliny przeciw wirusowi ospy wietrznej i półpasa. Nie badano bezpieczeństwa i skuteczności etanerceptu u osób z immunosupresją. **Nowotwory złośliwe i zaburzenia limfoproliferacyjne: Guzy lite i nowotwory układu krwionośnego (nie raka skóry):** notowano przypadki różnych nowotworów złośliwych (tj. rak piersi, płuc, chłoniak). U osób otrzymujących antagonistę TNF obserwowano więcej przypadków chłoniaka niż w grupie kontrolnej. Występowały one rzadko. U osób leczonych antagonistami TNF zgłaszano przypadki białaczki. Zwiększone ryzyko podstawowe chłoniaka i białaczki u osób z RZS z długotwłą, wysocą aktywną chorobą zapalną, komplikuje oszacowanie ryzyka. Nie można też wykluczyć możliwości wystąpienia chłoniaków, białaczki lub innych nowotworów złośliwych układu krwionośnego, lub guzów łitych. Należy ostrożnie podejmować decyzję o stosowaniu antagonistów TNF u osób z nowotworami złośliwymi w wywiadzie lub o kontynuowaniu leczenia u osób, w których rozwinął się nowotwór złośliwy. Zgłaszano przypadki nowotworów złośliwych (ok. połowy to chłoniaki, pozostałe to różne nowotwory, w tym rzadkie nowotwory złośliwe typowe dla immunosupresji), czasem zakończonych zgonem, u dzieci, młodzieży i młodych ludzi (<22 lat) leczonych antagonistami TNF (rozpoczęcie terapii w wieku ≤18 lat), w tym etanerceptem. Nie można wykluczyć ryzyka nowotworów u dzieci i młodzieży leczonych antagonistami TNF. **Rak skóry:** U osób otrzymujących antagonistów TNF, w tym etanercept, notowano przypadki czerniaka i nieczerniakowego raka skóry. Zgłaszano bardzo sporadyczne przypadki raka z komórek Merkla. Zaleca się okresowe badania skóry u wszystkich pacjentów, zwłaszcza u z podwyższonym ryzykiem. U osób otrzymujących etanercept notowano więcej przypadków nieczerniakowego raka skóry niż w grupie kontrolnej, zwłaszcza u pacjentów z łuszczyką. **Szczepienia:** Nie należy podawać żywych szczepionek razem z etanerceptem. Nie ma danych o wrotnym przenoszeniu zakażeń przez żywe szczepionki u osób stosujących etanercept. **Powstawanie autoanticypiał:** Lek może spowodować powstanie przeciwciał autoimmunologicznych. **Reakcje hematologiczne:** u osób leczonych etanerceptem rzadko notowano pancytopenię i bardzo rzadko niedokrwistość aplastyczną, czasami prowadzącą do zgonu. Należy zachować szczególną ostrożność u osób z zaburzeniami składu krwi w wywiadzie i wszystkich pacjentów poinformować o konieczności natychmiastowego zgłoszenia wystąpienia objawów wskazujących na dyskrację lub zakażenie (np. utrzymująca się gorączka, ból gardła, śniaczenie, krwawienie lub bladość). Pacjentów takich należy natychmiast zbadać, włącznie z pełną morfologią. W razie potwierdzenia dyskracji, odstawić lek. **Zaburzenia neurologiczne:** u osób leczonych etanerceptem rzadko notowano zespoły demielinizacyjne OUN i rzadko obwodowe polineuropatie demielinizacyjne (w tym zespół Guillaina-Barrégo, przewlekłą zapalną polineuropatię demielinizacyjną, polineuropatię demielinizacyjną, wieloogniskową neuropatię ruchową). Nie oceniono wpływu etanerceptu na pacjentów ze stwierdzonym rozszarpanym, ale badania z zastosowaniem innych antagonistów TNF wykazały wzrost aktywności

procesu chorobowego. Podczas przepisywania etanerceptu pacjentom z zespołami demielinizacyjnymi we wczesnej fazie lub w wywiadzie, lub pacjentom, u których występuje zwiększone ryzyko zespołu demielinizacyjnego, należy ocenić stosunek ryzyka do korzyści, w tym ocenić stan neurologiczny. **Leczenie skojarzone:** Profil bezpieczeństwa etanerceptu stosowanego razem z MTX był podobny do uzyskanego po zastosowaniu obu leków w monoterapii. Trwają długoterminowe badania. Nie określono bezpieczeństwa długotwłogo stosowania etanerceptu w skojarzeniu z innymi lekami z grupy DMARD. Nie oceniano etanerceptu w połączeniu z innymi formami terapii układowej lub fototerapii w leczeniu łuszczyki. **Zaburzenia czynności nerek i wątroby:** Zmiana dawkowania nie jest konieczna; doświadczenie kliniczne ze stosowaniem leku u tych pacjentów jest ograniczone. **Zastoinowa niewydolność serca:** należy zachować ostrożność u pacjentów z zastoinową niewydolnością serca. U osób przyjmujących etanercept notowano przypadki nasilonia się zastoinowej niewydolności serca o ustalonej lub nieustalonej etiologii. Rzadko zgłaszano noworozpoznane przypadki, w tym u osób bez choroby sercowo-naczyniowej w wywiadzie. Niektórzy z tych pacjentów mieli mniej niż 50 lat. Badania oceniające stosowanie etanerceptu w leczeniu zastoinowej niewydolności serca zostały wcześniej zakończone z powodu braku skuteczności leczenia. Wyniki sugerują możliwość wystąpienia tendencji do pogorszenia przebiegu zastoinowej niewydolności serca u pacjentów leczonych etanerceptem. **Alkoholowe zapalenie wątroby:** Nie należy stosować etanerceptu w leczeniu alkoholowego zapalenia wątroby. Należy zachować ostrożność u osób ze stwierdzonym umiarkowanym do ciężkiego alkoholowym zapaleniem wątroby. **Ziarniakowatość Wegenera:** W badaniu z zastosowaniem etanerceptu oprócz standardowej terapii (w tym cyklofosfamidem lub MTX i glikokortykosteroidami), nie wykazano skuteczności etanerceptu w leczeniu ziarniakowatości Wegenera. Częstość pozaskórných nowotworów różnego rodzaju była znacznie większa u osób leczonych etanerceptem niż w grupie kontrolnej. Nie zaleca się stosowania etanerceptu w leczeniu ziarniakowatości Wegenera. **Hipoglikemia u pacjentów z cukrzycą:** Po rozpoczęciu leczenia etanerceptem u osób przyjmujących leki przeciwcukrzycowe notowano przypadki hipoglikemii, co wymagało zmniejszenia dawki tych leków u niektórych z pacjentów. **Pacjenci w podeszłym wieku:** u pacjentów z RZS, łuszczykowym zapaleniem stawów i zesztywniającym zapaleniem stawów kręgosłupa nie obserwowano różnic w częstości działań niepożądanych, ciężkich działań niepożądanych i ciężkich zakażeń pomiędzy pacjentami w wieku ≥65 lat a pacjentami młodszyymi przyjmującymi etanercept. Podczas leczenia pacjentów w podeszłym wieku należy zachować ostrożność, zwłaszcza ze względu na możliwość wystąpienia zakażenia. **Dzieci i młodzież – szczepienia:** przed zastosowaniem etanerceptu dzieci i młodzież powinna być poddana wszystkim szczepieniom wymaganym przez obowiązujące wytyczne dotyczące szczepień ochronnych. **Nieswoiste zapalenie jelit oraz zapalenie błony naczyniowej oka u pacjentów z MIZS:** notowano przypadki nieswoistego zapalenia jelit oraz zapalenia błony naczyniowej oka. **Działania niepożądane: Bardzo często:** infekcja (w tym infekcja górnych dróg oddechowych, zapalenie oskrzeli, zapalenie pęcherza, infekcja skóry); reakcje w miejscu wstrzyknięcia (w tym krwawienie, zasinienie, rumień, świąd, ból, obrzęk). **Często:** reakcje alergiczne, powstawanie autoanticypiał; świąd, wysypka; gorączka. **Miejszy często:** ciężkie infekcje (w tym zapalenie płuc, zapalenie tkanki łącznej, bakteryjne zapalenie stawów, posocznica i zarażenia pasożytnicze); nieczerniakowy rak skóry; trombocytopenia, anemia, leukopenia, neutropenia; zapalenie naczyń (w tym zapalenie naczyń z obecnością przeciwciał przeciwko cytoplazmie neutrofilów; zapalenie błony naczyniowej oka, zapalenie twardówki; nasilenie zastoinowej niewydolności serca; zwiększona aktywność enzymów wątrobowych; obrzęk naczyń nerwowych, łuszczyka (w tym nowe zachorowanie lub nasilenie oraz łuszczyka kostkowa, głównie dłoń i stóp), pokrzywka, zamiany łuszczykopodobne, nieswoiste zapalenie jelit. **Rzadko:** gruźlica, zakażenia oportunistyczne (w tym zakażenia: inwazyjne grzybicze, pierwotniakowe, bakteryjne, atypowe mykobakteryjne, wirusowe i Legionella); czerniak złośliwy, chłoniak, białaczka; pancytopenia; ciężkie reakcje alergiczne/ anafilaktyczne (w tym obrzęk naczyń nerwowych, skurcz oskrzeli); zespoły demielinizacyjne OUN, tj. stwardnienie rozsiane lub ograniczone zespoły demielinizacji, jak zapalenie nerwu wzrokowego i poprzeczne zapalenie rdzenia, obwodowe polineuropatie demielinizacyjne, w tym zespół Guillaina-Barrégo, przewlekła zapalna polineuropatia demielinizacyjna, polineuropatia demielinizacyjna i wieloogniskowa neuropatia ruchowa; zastoinowa niewydolność serca; choroba śródmięzdzowa płuc (w tym zapalenie płuc z zwłóknieniem płuc); autoimmunologiczne zapalenie wątroby; zespół Stevensa-Johnsona, zapalenie naczyń skóry (w tym zapalenie naczyń z nadwrażliwością), rumień wielopostaciowy, reakcje liszajowate; skóry tocznej rumieniowatą, podosty skóry tocznej rumieniowatą, zespół toczniopodobny. **Bardzo rzadko:** niedokrwistość aplastyczna; toksyczne martwicze oddzielenie się noskórki. **Częstość nieznaną:** reaktywność zakażenia wirusem zapalenia wątroby typu B, listerioza; białaczka, rak z komórek Merkla; histiocytoza z erytrofagocytą (zespół aktywacji makrofagów); nasilenie objawów zapalenia skóro-mięśniowego. Opis wybranych działań niepożądanych, patrz ChPL. Działania niepożądane należy zgłaszać do Departamentu Monitorowania Niepożądanych Działań Produktów Leczniczych URPL: Al. Jerozolimskie 181C, 02-222 Warszawa; tel.: +48 22 49 21 301; faks: +48 22 49 21 309; e-mail: nd@urpl.gov.pl lub do podmiotu odpowiedzialnego. **Podmiot odpowiedzialny:** Sandoz GmbH, Biochemiestrasse 10, A-6250 Kundl, Austria. **Pozwolenia EMA nr:** EU/1/17/1195/001-002-003-004 (Erelzi 25 mg w ampułko-strzykawce), EU/1/17/1195/005-006-007-008 (Erelzi 50 mg w ampułko-strzykawce), EU/1/17/1195/009-010-011-012 (Erelzi 50 mg we wstrzykiwaczu). **Kategoria dostępności:** Lek wydawany z przepisu lekarza do zastrzeżonego stosowania. Lek dostępny w ramach programu lekowego (cz. B), Załącznik do obwieszczenia Ministra Zdrowia. Aktualny Wykaz refundowanych leków, środków medycznych specjalnego przeznaczenia żywieniowego oraz wyrobów medycznych dostępny na stronie <https://www.gov.pl/web/zdrowie>. Załącznik do obwieszczenia Ministra Zdrowia z dnia 18 lutego 2020 r. Cena detaliczna: niewyznaczona; poziom odpłatności: bezpłatny; wysokość dopłaty świadczeniobiorcy: 0 zł. Pełna informacja o leku dostępna na zyczenie w Sandoz Polska Sp. z o.o., ul. Domaniewska 50C, 02-672 Warszawa, tel. 22 209 70 00, www.sandoz.pl.

Hyrimoz 40 mg roztwór do wstrzykiwań w ampulko-strzykawce / Hyrimoz 40 mg roztwór do wstrzykiwań we wstrzykiwaczu. Skład: Każda ampulko-strzykawka i każdy wstrzykiwacz 0,8 ml (dawka pojedyncza) zawiera 40 mg adalimumabu (rekombinowane ludzkie przeciwciała monoklonalne wytwarzane w komórkach jaja komórki chłoniaka chińskiego). **Wskazania:** **Reumatoidalne zapalenie stawów (RZS)** Lek w skojarzeniu z metotreksatem (MTX) jest wskazany w: (•) leczeniu czynnego RZS o nasileniu umiarkowanym do ciężkiego u dorosłych pacjentów, gdy odpowiedź na leki modyfikujące przebieg choroby, w tym MTX, okazała się niewystarczająca; (•) leczeniu ciężkiego, czynnego i postępującego RZS u dorosłych pacjentów, którzy nie byli uprzednio leczeni MTX. Lek można stosować w monoterapii, jeśli MTX jest źle tolerowany lub gdy dalsze leczenie MTX jest niewskazane. Wykazano, że adalimumab stosowany z MTX zmniejsza szybkość postępu uszkodzenia stawów, mierzonego radiologicznie oraz powoduje poprawę stanu czynnościowego. **Młodzieńcze idiopatyczne zapalenie stawów Wielostawowe młodzieńcze idiopatyczne zapalenie stawów:** Lek w skojarzeniu z MTX jest wskazany w leczeniu czynnego wielostawowego młodzieńczego idiopatycznego zapalenia stawów, u pacjentów w wieku od 2 lat, gdy odpowiedź na jeden lub więcej leków modyfikujących przebieg choroby (DMARD) okazała się niewystarczająca. Lek można stosować w monoterapii, jeśli MTX jest źle tolerowany lub gdy dalsze leczenie MTX jest niewskazane. Adalimumabu nie badano u pacjentów <2 lat. **Zapalenie stawów z towarzyszącym zapaleniem przyczepów ścięgien:** Lek jest wskazany w leczeniu czynnej postaci zapalenia stawów z towarzyszącym zapaleniem przyczepów ścięgien u pacjentów w wieku 6 lat i starszych, którzy wykazali niewystarczającą odpowiedź na standardowe leczenie lub gdy nie było ono tolerowane. **Osiowa spondyloartralia Zesztywniające zapalenie stawów kręgosłupa (ZSZK):** Lek jest wskazany w leczeniu dorosłych z ciężkim czynnym zesztywniającym zapaleniem stawów kręgosłupa, gdy odpowiedź na stosowane tradycyjnie leczenie jest niezadowalająca. **Osiowa spondyloartralia bez zmian radiograficznych charakterystycznych dla ZSZK:** Lek jest wskazany w leczeniu dorosłych pacjentów z ciężką osiową spondyloartralią bez zmian radiograficznych charakterystycznych dla ZSZK, ale z objektywnymi objawami przedmiotowymi zapalenia wykazanymi badaniem metodą rezonansu magnetycznego i/lub ze zwiększonym stężeniem białka C-reaktywnego, którzy wykazali niewystarczającą odpowiedź na NLPZ lub ich nie tolerują. **Łuszczycowe zapalenie stawów** Lek jest wskazany w leczeniu czynnego i postępującego łuszczycowego zapalenia stawów u dorosłych, gdy odpowiedź na uprzednio stosowane leki modyfikujące przebieg choroby, okazała się niewystarczająca. Wykazano, że adalimumab zmniejsza szybkość postępu obwodowego uszkodzenia stawów, mierzonego radiologicznie u pacjentów z wielostawowymi symetrycznymi podtypami choroby oraz powoduje poprawę stanu czynnościowego. **Łuszczycyca** Lek jest wskazany w leczeniu umiarkowanej do ciężkiej przewlekłej postaci łuszczycy zwyczajnej (plackowatej) u dorosłych pacjentów, którzy są kandydatami do leczenia systemowego. **Łuszczycyca zwyczajna (plackowata) u dzieci i młodzieży** Lek jest wskazany w leczeniu ciężkiej przewlekłej postaci łuszczycy zwyczajnej (plackowatej) u dzieci i młodzieży w wieku od 4 lat, które wykazały niewystarczającą odpowiedź na leczenie miejscowe i fototerapię lub nie kwalifikują się do takiego leczenia. **Ropne zapalenie apokrynowych gruczołów potowych (HS)** Lek jest wskazany w leczeniu czynnego ropnego zapalenia apokrynowych gruczołów potowych (trądzik odwrotny, acne inversa) o nasileniu umiarkowanym do ciężkiego u dorosłych i młodzieży w wieku od 12 lat z niewystarczającą odpowiedzią na konwencjonalne leczenie układowe HS. **Choroba Leśniowskiego-Crohna** Lek jest wskazany w leczeniu umiarkowanej do ciężkiej, czynnej postaci choroby Leśniowskiego-Crohna u dorosłych pacjentów, którzy nie wykazali odpowiedzi na pełny i odpowiedni kurs leczenia kortykosteroidem i/lub lekiem immunosupresyjnym lub nie tolerują takiego leczenia lub jest ono u nich przeciwwskazane ze względów medycznych. **Choroba Leśniowskiego-Crohna u dzieci i młodzieży** Lek jest wskazany w leczeniu umiarkowanej do ciężkiej, czynnej postaci choroby Leśniowskiego-Crohna u dzieci i młodzieży (w wieku od 6 lat), które wykazały niewystarczającą odpowiedź na standardowe leczenie, w tym leczenie żywieniowe jako terapię pierwotną i lek z grupy kortykosteroidów i/lub lek immunomodulujący, lub w których występowała nietolerancja lub przeciwwskazania do stosowania takich rodzajów leczenia. **Wrzodziejące zapalenie jelita grubego** Lek jest wskazany w leczeniu umiarkowanego do ciężkiego czynnego wrzodziejącego zapalenia jelita grubego u dorosłych pacjentów, którzy nie wykazali wystarczającej odpowiedzi na konwencjonalne leczenie, w tym kortykosteroidy i 6-merkaptopurynę (6-MP) lub azatioprynę (AZA), lub wtedy gdy nie tolerują takiego leczenia lub jest ono przeciwwskazane ze względów medycznych. **Zapalenie błony naczyniowej oka** Lek jest wskazany w leczeniu nieinfekcyjnego zapalenia błony naczyniowej oka części pośredniej, odnoka tylnego i całej błony naczyniowej u dorosłych pacjentów z niewystarczającą odpowiedzią na leczenie kortykosteroidami, u pacjentów u których konieczne jest zmniejszenie dawki kortykosteroidów lub leczenie kortykosteroidami jest niewłaściwe. **Zapalenie błony naczyniowej oka u dzieci i młodzieży** Lek jest wskazany w leczeniu przewlekłego nieinfekcyjnego zapalenia przedniego odnoka błony naczyniowej oka u pacjentów w wieku od 2 lat, którzy wykazywali niewystarczającą odpowiedź na konwencjonalne leczenie lub gdy jest ono nietolerowane lub, u których leczenie konwencjonalne jest niewłaściwe. **Dawkowanie i sposób stosowania:** Leczenie powinno rozpocząć i nadzorować specjaliści z doświadczeniem w rozpoznawaniu i leczeniu chorób, w których ten lek jest wskazany. Okulistom zaleca się

skonsultowanie się przed rozpoczęciem leczenia adalimumabem z odpowiednim specjalistą. Pacjenci leczeni lekiem Hyrimoz powinni otrzymać kartę przypominającą dla pacjenta. Po przeszkoleniu zapoznającym z techniką wstrzykiwania pacjenci mogą sami wstrzykiwać sobie lek, jeśli lekarz uzna to za wskazane i w razie potrzeby zleci wizytę kontrolną. W czasie leczenia należy zoptymalizować stosowanie innego leczenia skojarzonego [np. kortykosteroidami i/lub lekami immunomodulującymi]. **Dawkowanie** Lek jest dostępny w ampulko-strzykawce 40 mg i we wstrzykiwaczu z dawką 40 mg. Nie jest możliwe podanie leku pacjentom wymagającym dawki mniejszej niż 40 mg. **Reumatoidalne zapalenie stawów:** Zalecana dawka dla dorosłych wynosi 40 mg co drugi tydzień w pojedynczej dawce we wstrzyknięciu podskórnym (sc.). W czasie leczenia należy kontynuować podawanie MTX. W czasie leczenia można kontynuować podawanie glikokortykosteroidów, salicylanów, NLPZ lub leków przeciwbólowych. Stosowanie z lekami innymi niż MTX, patrz ChPL. W przypadku monoterapii u niektórych pacjentów ze zmniejszoną odpowiedzią na dawkę 40 mg co drugi tydzień może być korzystne zwiększenie dawki do 40 mg raz w tygodniu lub 80 mg co drugi tydzień. Odpowiedź kliniczna następuje zwykle w ciągu 12 tygodni leczenia. W razie braku odpowiedzi w tym czasie należy rozważyć dalsze leczenie. **Przerwanie podawania leku** Może być konieczne przerwanie podawania leku (np. przed operacją lub w razie ciężkiego zakażenia). Wznowienie leczenia po przerwie ≥ 70 dni należy tak samo odpowiedź kliniczną i podobny profil bezpieczeństwa jak przed przerwaniem podawania leku. **Zesztywniające zapalenie stawów kręgosłupa, osiowa spondyloartralia bez zmian radiograficznych charakterystycznych dla ZSZK i łuszczycowe zapalenie stawów:** Zalecana dawka wynosi 40 mg sc. co drugi tydzień w pojedynczej dawce. Odpowiedź kliniczna następuje zwykle w ciągu 12 tygodni leczenia. W razie braku odpowiedzi w tym czasie należy rozważyć dalsze leczenie. **Łuszczycyca:** Zalecana dawka początkowo u dorosłych wynosi 80 mg sc., a po jednym tygodniu od podania dawki początkowej 40 mg sc. co drugi tydzień. W razie braku odpowiedzi przez 16 tygodni należy zweryfikować dalsze leczenie. Po 16 tygodniach u pacjentów bez wystarczającej odpowiedzi na 40 mg co drugi tydzień może być korzystne zwiększenie dawki do 40 mg co tydzień lub 80 mg co drugi tydzień. W razie niewystarczającej odpowiedzi na takie leczenie należy powtórnie rozważyć korzyści i ryzyko dalszego stosowania zwiększonej dawki. Jeśli osiągnięte jest wystarczające leczenie, można zmniejszyć dawkę do 40 mg co drugi tydzień, można zmniejszyć dawkę do 40 mg co drugi tydzień. **Ropne zapalenie apokrynowych gruczołów potowych:** Zalecany schemat to początkowo 160 mg w 1. dniu (4 wstrzyknięcia po 40 mg jednego dnia lub 2 wstrzyknięcia po 40 mg/dobę w dwóch kolejnych dniach), następnie 80 mg dwa tygodnie później w 15. dniu (2 wstrzyknięcia po 40 mg jednego dnia). Dwa tygodnie później (29. dzień) należy stosować dawkę 40 mg raz w tygodniu lub 80 mg co drugi tydzień (2 wstrzyknięcia 40 mg jednego dnia). Jeśli to konieczne, w czasie leczenia można kontynuować stosowanie antybiotyków. Zaleca się, aby w okresie leczenia pacjenci codziennie przemywali zmiany skórne wywołane przez HS środkami antyseptycznym o działaniu miejscowym. W razie braku poprawy po 12 tygodniach należy zweryfikować leczenie. Jeśli wskazane jest przerwanie leczenia, można powtórnie wprowadzić lek w dawce 40 mg raz w tygodniu lub 80 mg co drugi tydzień. Należy okresowo oceniać korzyści i ryzyko związane z długim leczeniem. **Choroba Leśniowskiego-Crohna:** Zalecany schemat dawkowania w okresie indukcji u dorosłych z czynną postacią choroby Leśniowskiego-Crohna o przebiegu umiarkowanym do ciężkiego to 80 mg w tygodniu 0, a następnie 40 mg w 2. tygodniu. Jeśli istnieje potrzeba uzyskania szybszej odpowiedzi na leczenie, można zastosować 160 mg w tygodniu 0 (4 wstrzyknięcia 40 mg w ciągu jednej doby lub 2 wstrzyknięcia na dobę przez dwa kolejne dni) i 80 mg w 2. tygodniu (2 wstrzyknięcia 40 mg w ciągu jednej doby). Ryzyko zdarzeń niepożądanych jest większe podczas indukcji. Po okresie indukcji zalecana dawka to 40 mg co drugi tydzień sc. Jeśli po przerwaniu stosowania leku objawy choroby nawróciły, można ponownie rozpocząć podawanie leku. Doświadczenie związane ze wznowieniem leczenia po >8 tygodniach od podania poprzedniej dawki jest małe. Podczas leczenia podtrzymującego można stopniowo zmniejszać dawkę kortykosteroidów, zgodnie z zaleceniami praktyki klinicznej. U pacjentów ze zmniejszoną odpowiedzią na dawkę 40 mg co drugi tydzień może być korzystne zwiększenie dawki do 40 mg co tydzień lub 80 mg co drugi tydzień. W razie braku odpowiedzi na leczenie do 4. tygodnia korzystne może być dalsze leczenie podtrzymujące do 12. tygodnia włącznie. U pacjentów bez odpowiedzi na leczenie w tym czasie należy zweryfikować dalsze leczenie. **Wrzodziejące zapalenie jelita grubego:** Zalecana dawka w leczeniu indukcyjnym dla dorosłych z umiarkowanym do ciężkiego wrzodziejącym zapaleniem jelita grubego wynosi 160 mg w tygodniu 0 (4 wstrzyknięcia po 40 mg w ciągu jednej doby lub 2 wstrzyknięcia po 40 mg/dobę przez dwa kolejne dni) oraz 80 mg w 2. tygodniu (2 wstrzyknięcia po 40 mg w ciągu jednej doby). Po leczeniu indukcyjnym zalecana dawka wynosi 40 mg co drugi tydzień sc. W czasie leczenia podtrzymującego dawki kortykosteroidów można stopniowo zmniejszać zgodnie z wytycznymi praktyki klinicznej. U niektórych pacjentów ze zmniejszoną odpowiedzią na dawkę 40 mg co drugi tydzień może być korzystne zwiększenie dawki do 40 mg co tydzień lub 80 mg co drugi tydzień. Odpowiedź kliniczną zazwyczaj osiąga się w ciągu 2–8 tygodni leczenia. Nie zaleca się dalszego stosowania leku w razie braku odpowiedzi w tym czasie. **Zapalenie błony naczyniowej oka:** Zalecana dawka początkowo u dorosłych to 80 mg, a po tygodniu 40 mg co drugi tydzień. Doświadczenie w rozpoczynaniu leczenia samym adalimumabem jest ograniczone. Leczenie można rozpocząć

w skojarzeniu z kortykosteroidami i/lub innymi niebiologicznymi lekami immunomodulującymi. Po 2 tygodniach od rozpoczęcia leczenia adalimumabem dawkę jednocześnie stosowanych kortykosteroidów można stopniowo zmniejszać. Zaleca się coroczną ocenę korzyści i ryzyka związanego z kontynuacją długiego leczenia. **Dzieci i młodzieży:** Lek jest dostępny tylko w dawce 40 mg. Nie można go podać pacjentom wymagającym mniejszej dawki. **Młodzieńcze idiopatyczne zapalenie stawów** Lek podaje się co 2. Tydzień we wstrzyknięciu sc. **Wielostawowe młodzieńcze idiopatyczne zapalenie stawów u pacjentów w wieku od 2 lat** Dawka zależy od masy ciała. Nie stosować u dzieci <2 lat. Pacjenci w wieku od 2 lat o mc. ≥ 30 kg: 40 mg co drugi tydzień. Odpowiedź kliniczna następuje zwykle w ciągu 12 tygodni leczenia. W razie braku reakcji w tym czasie należy dokładnie rozważyć dalsze leczenie. **Zapalenie stawów z towarzyszącym zapaleniem przyczepów ścięgien** Pacjenci w wieku od 6 lat o mc. ≥ 30 kg: 40 mg co drugi tydzień. Brak badań adalimumabu u takich pacjentów w wieku <6 lat. **Łuszczycyca zwyczajna (plackowata) u dzieci i młodzieży:** Zalecana dawka u pacjentów w wieku od 4 do 17 lat zależy od masy ciała pacjenta. Lek podaje się sc. Pacjenci o mc. ≥ 30 kg: początkowo 40 mg, następnie po tygodniu 40 mg co drugi tydzień. W razie braku odpowiedzi w ciągu 16 tygodni należy rozważyć, czy wskazane jest dalsze leczenie. Jeśli wskazane jest powtórne leczenie adalimumabem, należy postępować zgodnie z powyższymi zaleceniami dotyczącymi dawki i czasu trwania leczenia. Bezpieczeństwo adalimumabu u dzieci i młodzieży z łuszczycą zwyczajną (plackowatą) oceniano przez średnio 13 miesięcy. Stosowanie leku u pacjentów <4 lat nie jest właściwe w tym wskazaniu. **Ropne zapalenie apokrynowych gruczołów potowych u młodzieży (od 12 lat, mc. ≥ 30 kg):** Brak badań klinicznych u młodzieży z HS. Dawkowanie adalimumabu ustalono na podstawie farmakokinetycznego modelowania i symulacji. Zalecana dawka to 80 mg w tygodniu 0, a od 1. tygodnia 40 mg co drugi tydzień sc. W razie niewystarczającej odpowiedzi na 40 mg co drugi tydzień można rozważyć zwiększenie dawki do 40 mg raz w tygodniu lub 80 mg co drugi tydzień. Jeśli to konieczne, w czasie leczenia można kontynuować stosowanie antybiotyków. Zaleca się, aby w czasie leczenia pacjenci codziennie przemywali zmiany skórne wywołane przez HS środkami antyseptycznym o działaniu miejscowym. W razie braku odpowiedzi w ciągu 12 tygodni należy rozważyć, czy wskazane jest dalsze leczenie. Jeśli wskazane jest przerwanie leczenia, lek można powtórnie wprowadzić. Należy okresowo oceniać korzyści i ryzyko związane z długookresową terapią. Stosowanie adalimumabu u dzieci <12 lat nie jest właściwe w tym wskazaniu. **Choroba Leśniowskiego-Crohna u dzieci i młodzieży:** Zalecana dawka u pacjentów w wieku 6-17 lat zależy od masy ciała. Lek podaje się sc. Przy mc. <40 kg: 40 mg w tygodniu 0 i 20 mg w 2. tygodniu. Jeśli istnieje potrzeba uzyskania szybszej odpowiedzi na leczenie, można zastosować 80 mg w tygodniu 0 i 40 mg w 2. tygodniu (większe ryzyko zdarzeń niepożądanych). mc. ≥ 40 kg: dawka indukcyjna 80 mg w tygodniu 0 i 40 mg w 2. tygodniu. Jeśli istnieje potrzeba uzyskania szybszej odpowiedzi na leczenie, można zastosować 160 mg w tygodniu 0 i 80 mg w 2. tygodniu (większe ryzyko zdarzeń niepożądanych). Dawka podtrzymująca od 4. tygodnia: 40 mg co drugi tydzień. U pacjentów z mc. ≥ 40 kg i niewystarczającą odpowiedzią na leczenie może być korzystne zwiększenie dawki do 40 mg co tydzień lub 80 mg co drugi tydzień. W razie braku reakcji do 12. tygodnia należy rozważyć, czy dalsze leczenie jest wskazane. Stosowanie adalimumabu u dzieci <6 lat nie jest właściwe w tym wskazaniu. **Zapalenie błony naczyniowej oka u dzieci i młodzieży:** Zalecana dawka u pacjentów w wieku od 2 lat zależy od masy ciała. Lek podaje się sc. W zapaleniu błony naczyniowej oka u dzieci i młodzieży nie ma doświadczenia w stosowaniu adalimumabu bez jednoczesnego leczenia MTX. Pacjenci z mc. ≥ 30 kg: 40 mg co drugi tydzień z MTX. Rozpoczynając leczenie dawkę nasycającą 40 mg u pacjentów <30 kg lub 80 mg u pacjentów ≥ 30 kg można podać na tydzień przed rozpoczęciem leczenia podtrzymującego. Brak danych klinicznych dotyczących stosowania dawki nasycającej adalimumabu u dzieci <6 lat. Stosowanie leku u dzieci <2 lat nie jest właściwe w tym wskazaniu. Zaleca się coroczną ocenę korzyści i ryzyka związanego z kontynuacją długookresowego leczenia. **Wrzodziejące zapalenie jelita grubego u dzieci i młodzieży:** Nie ustalono bezpieczeństwa i skuteczności adalimumabu u pacjentów w wieku 4-17 lat. Stosowanie leku u dzieci <4 lat nie jest właściwe w tym wskazaniu. **Łuszczycowe zapalenie stawów i osiowa spondyloartralia, w tym ZSZK:** Stosowanie leku w tych wskazaniach nie jest właściwe. **Przeciwwskazania:** Nadwrażliwość na substancję czynną lub na którąkolwiek substancję pomocniczą. Czynna gruźlica lub inne ciężkie zakażenia tj. posocznica i zakażenia oportunistyczne. Umiarkowana i ciężka niewydolność serca (klasa III/IV wg NYHA). **Ostrzeżenia i środki ostrożności:** Należy czytelnie zapisać nazwę i numer serii podanego leku. **Zakażenia** Stosowanie leków z grupy antagonistów TNF zwiększa podatność na poważne zakażenia. Zaburzenie czynności płuc może zwiększyć ryzyko zakażeń. Pacjentów należy dokładnie badać przed, podczas i po leczeniu w celu wykluczenia zakażeń, w tym gruźlicy. Eliminacja adalimumabu z ustroju może trwać nawet 4 miesiące i w tym czasie należy kontynuować badania kontrolne. Leczenie nie wolno rozpoczynać u pacjentów z czynnym zakażeniem, w tym z przewlekłymi lub miejscowymi zakażeniami, do czasu opanowania zakażenia. U pacjentów narażonych na gruźlicę i pacjentów, którzy podróżowali w rejonach o wysokim ryzyku zachorowania na gruźlicę lub występujących endemicznie grzybic, tj. histoplazmoza, kokcydiodomykoza lub blastomykoza, przed rozpoczęciem terapii należy rozważyć korzyści i zagrożenia związane z leczeniem. Pacjentów, u których w czasie leczenia wystąpi nowe zakażenie,

należy dokładnie zbadać i wykonać pełną diagnostykę. Jeśli u pacjenta wystąpi nowe poważne zakażenie lub posocznica, należy zastosować odpowiednie leczenie przeciwbakteryjne lub przeciwgrzybicze, a podawanie leku wstrzymać do czasu opowania zakażenia. Należy zachować ostrożność u pacjentów z nawracającymi zakażeniami w wywiadzie lub ze schorzeniami, które mogą zwiększać skłonność do zakażeń, w tym zastosowanie w skojarzeniu leków immunosupresyjnych. **Poważne zakażenia:** U pacjentów otrzymujących adalimumab zgłaszano poważne zakażenia, w tym posocznice spowodowaną zakażeniem bakteryjnym, zakażeniem wywołanym przez prątki, inwazyjnym zakażeniem grzybiczym, pasożytniczym, wirusowym, a także inne oportunistyczne zakażenia, takie jak listerioza, legionelloza i zakażenie *Pneumocystis*. Inne poważne zakażenia obserwowane w badaniach klinicznych to zapalenie płuc, odmiedniczkowe zapalenie nerek, infekcyjne zapalenie stawów i posocznica (również przypadki hospitalizacji lub zgonu). **Gruźlica:** U pacjentów otrzymujących adalimumab zgłaszano gruźlicę, w tym jej reaktywację i nowe zachorowania, a także gruźlicę płucną i pozapłucną (tzn. rozsianą). Przed rozpoczęciem leczenia wszystkich pacjentów należy zbadać (szczegółowo, lekarska ocena wywiadu dotyczącego przebytej przez pacjenta gruźlicy lub możliwości narażenia na kontakt z czynną gruźlicą oraz stosowanego wcześniej i/lub obecnie leczenia immunosupresyjnego) w celu wykluczenia czynnej i nieczynnej („utajonej”) gruźlicy. U wszystkich pacjentów należy przeprowadzić badania przesiewowe (tzn. skórną odczyn tuberkulinowy i badanie radiologiczne klatki piersiowej). Zaleca się odnotowanie tych badań i ich wyników w karcie informacyjnej dla pacjenta. Należy pamiętać o ryzyku fałszywie ujemnych skórných odczynów tuberkulinowych, zwłaszcza u pacjentów ciężko chorych lub pacjentów z upośledzonym odpornością. W razie rozpoznania czynnej gruźlicy nie wolno rozpoczynać leczenia adalimumabem. Należy dokładnie rozważyć korzyści i ryzyko związane z leczeniem. W razie podejrzewania utajonej gruźlicy należy skonsultować się ze specjalistą w leczeniu gruźlicy. W razie rozpoznania utajonej gruźlicy, przed rozpoczęciem podawania adalimumabu należy rozpocząć profilaktyczne leczenie przeciwgruźlicze. Leczenie takie należy również rozważyć u pacjentów z kilkoma lub z istotnymi czynnikami ryzyka i ujemnym wynikiem badania w kierunku gruźlicy oraz u pacjentów z utajoną lub czynną gruźlicą w przeszłości, u których nie można potwierdzić zastosowania odpowiedniego leczenia. Przypadki reaktywacji gruźlicy odnotowano u leczonych adalimumabem pacjentów mimo profilaktyki przeciwgruźliczej i u niektórych pacjentów wcześniej i z powodzeniem leczonych z powodu czynnej gruźlicy. Pacjentów należy zalecić zgłaszanie się do lekarza w przypadku pojawienia się objawów wskazujących na wystąpienie gruźlicy (np. uporczywy kaszel, wyniszczenie/utrata masy ciała, stan podgorączkowy, opońka) w czasie lub po jego zakończeniu leczenia adalimumabem. **Inne zakażenia oportunistyczne:** U pacjentów otrzymujących adalimumab obserwowano zakażenia oportunistyczne, w tym grzybicze zakażenia inwazyjne. Zakażenia te nie zawsze rozpoznawano, co powodowało opóźnienia w zastosowaniu odpowiedniego leczenia, niekiedy prowadzące do zgonów. W razie wystąpienia takich objawów, jak gorączka, złe samopoczucie, utrata masy ciała, poty, kaszel, duszność i/lub nacieki w płucach albo inna poważna choroba ogólnoustrojowa ze wstrząsem lub bez wstrząsu, należy podejrzewać grzybicze zakażenie inwazyjne i natychmiast przerwać podawanie leku Hyrimoz. U tych pacjentów rozpoznanie i zastosowanie empirycznej terapii przeciwgrzybiczej należy ustalić w porozumieniu ze specjalistą w leczeniu inwazyjnych zakażeń grzybiczych. **Reaktywacja zapalenia wątroby typu B** U przewlekłych nosicieli HBV (tzn. u których wykryto antygen powierzchniowy HBV) otrzymujących adalimumab wystąpiła reaktywacja zapalenia wątroby typu B, również zakończona zgonem. Przed rozpoczęciem leczenia należy wykonać badania w kierunku zakażenia HBV. U pacjentów z dodatnim wynikiem zaleca się konsultację u specjalisty w leczeniu zapalenia wątroby typu B. U nosicieli HBV, którzy wymagają leczenia adalimumabem, przez cały czas leczenia i przez kilka miesięcy po jego zakończeniu należy dokładnie kontrolować objawy czynnego zakażenia HBV. Brak wystarczających danych dotyczących stosowania u nosicieli HBV leków przeciwwirusowych razem z antagonistami TNF w celu zapobiegania reaktywacji HBV. W razie reaktywacji HBV należy zaprzestanie podawania leku Hyrimoz i rozpocząć skuteczne leczenie przeciwwirusowe i właściwe leczenie podtrzymujące. **Zaburzenia neurologiczne** Stosowanie adalimumabu rzadko wiązane z wystąpieniem/zaostreniem objawów klinicznych i/lub radiologicznych chorób demielinizacyjnych OUN, w tym stwardnienia rozsianego, zapalenia nerwu wzrokowego i obwodowych chorób demielinizacyjnych, w tym zespołu Guillaina-Barrégo. Należy zachować ostrożność stosując Hyrimoz u pacjentów z zaburzeniami demielinizacyjnymi ośrodkowego lub obwodowego układu nerwowego, które występowały wcześniej lub niedawno się ujawniły. Należy rozważyć odstawienie leku w razie wystąpienia któregoś z tych zaburzeń. Istnieje związek między zapaleniem części pośredniej błony naczyniowej oka z zaburzeniami demielinizacyjnymi OUN. U pacjentów z nieinfekcyjnym zapaleniem części pośredniej błony naczyniowej oka należy wykonać badanie neurologiczne przed rozpoczęciem leczenia i regularnie w trakcie leczenia w celu oceny już występujących lub rozwijających się zaburzeń demielinizacyjnych OUN. **Reakcje alergiczne** W trakcie badań rzadko notowano ciężkie reakcje alergiczne związane z przyjmowaniem adalimumabu, a nieciężkie reakcje alergiczne występowały niezbyt często. Informowano o ciężkich reakcjach alergicznych, w tym anafilaksji. W razie reakcji anafilaktycznej lub innej ciężkiej reakcji alergicznej należy natychmiast odstawić lek i rozpocząć właściwe leczenie. **Działanie immunosupresyjne** W badaniu leczonych adalimumabem pacjentów z RZS nie stwierdzono hamowania reakcji nadwrażliwości typu późnego, obniżenia

stężenia immunoglobulin lub zmian w liczbie efektorowych komórek T, B, NK, monocytów/makrofagów oraz neutrofilów. **Nowotwory złośliwe i zaburzenia limfoproliferacyjne** U pacjentów otrzymujących lek z grupy antagonistów TNF notowano więcej niż w grupie placebo przypadków nowotworów złośliwych, w tym chłoniaka, ale były to rzadkie przypadki. Zgłoszono przypadki białaczki. Ryzyko chłoniaka i białaczki jest większe u pacjentów z RZS z długim wysoce aktywnym procesem zapalnym, co komplikuje ocenę ryzyka. U pacjentów otrzymujących lek z grupy antagonistów TNF nie można wykluczyć ryzyka chłoniaków, białaczki i innych nowotworów złośliwych. U dzieci, młodzieży i młodych dorosłych (do 22 lat) otrzymujących leki z grupy antagonistów TNF (rozpoczęcie leczenia ≤ 18 r.ż.), w tym adalimumab, notowano nowotwory złośliwe, również powodujące zgon. W około 1/2 były to chłoniaki, a pozostałe to różne nowotwory złośliwe, w tym rzadkie nowotwory zwykle związane z immunosupresją. Nie można wykluczyć ryzyka rozwoju nowotworów złośliwych u dzieci i młodzieży leczonych lekami z grupy antagonistów TNF. U pacjentów leczonych adalimumabem rzadko obserwowano niezamierzone chłoniaki T- komórkowego wątrobowo-sledzionowego. Ma on bardzo agresywny przebieg i zwykle powoduje zgon. Niektóre z tych chłoniaków notowano podczas stosowania adalimumabu u młodych dorosłych leczonych równocześnie AZA lub 6-MP z powodu choroby zapalnej jelita. Należy rozważyć ryzyko związane z jednoczesnym stosowaniem AZA lub 6-MP i leku Hyrimoz. Nie można wykluczyć ryzyka chłoniaka T-komórkowego wątrobowo-sledzionowego u pacjentów otrzymujących Hyrimoz. Należy zachować ostrożność u pacjentów z nowotworem złośliwym w wywiadzie lub pacjentów, u których kontynuowano leczenie adalimumabem po wystąpieniu nowotworu złośliwego. Wszystkich pacjentów, a zwłaszcza tych z intensywnym leczeniem immunosupresyjnym w wywiadzie lub pacjentów z łuszczycą leczonych w przeszłości metodą PUVA, należy zbadać na obecność raka skóry niebędącego czerniakiem przed rozpoczęciem i w trakcie stosowania leku Hyrimoz. U pacjentów leczonych adalimumabem notowano przypadki czerniaka i raka u pacjentów z POChP i u nalogowych palaczy, u których ryzyko wystąpienia nowotworu złośliwego jest zwiększone. Nie wiadomo, czy adalimumab zwiększa ryzyko dysplazji lub raka jelita grubego. Wszystkich pacjentów z wrzodziejącym zapaleniem jelita grubego i ze zwiększonym ryzykiem dysplazji lub raka jelita grubego (np. pacjentów z długotrwałym wrzodziejącym zapaleniem jelita grubego lub pierwotnym stwardniającym zapaleniem dróg żołądkowych) lub pacjentów z dysplazją lub rakiem jelita grubego w przeszłości, przed leczeniem i przez cały czas choroby należy regularnie badać w kierunku dysplazji (w tym wykonać kolonoskopię i biopsję zgodnie z zaleceniami). **Reakcje hematologiczne** Rzadko zgłaszano pancytopenię, w tym niedokrwistość aplastyczną. Podczas stosowania adalimumabu zgłaszano istotny klinicznie niedobór krwinek (np. trombocytopenia, leukopenia). Wszystkim pacjentom stosującym lek należy zalecić natychmiastowe zgłaszanie się do lekarza w razie wystąpienia objawów wskazujących na skazy krwotoczne (np. utrzymująca się gorączka, wylewy podskórne, krwawienia, bladeść). U pacjentów z potwierdzonymi, istotnymi zaburzeniami hematologicznymi należy rozważyć odstawienie leku. **Szczepienia** Zaleca się, aby dzieci (jeśli to możliwe) otrzymały przed rozpoczęciem leczenia wszystkie szczepienia zgodnie z obowiązującym kalendarzem szczepień. Pacjenci przyjmujący Hyrimoz mogą otrzymywać szczepionki oprócz szczepionek żywych (tj. BCG). Niemowlęta narażone na adalimumab w okresie życia płodowego nie powinny otrzymywać żywych szczepionek przez 5 miesięcy od przyjęcia przez matkę ostatniej dawki adalimumabu w czasie ciąży. **Zastoinowa niewydolność serca** Istnieje ryzyko nasilenia zastoinowej niewydolności serca i zwiększenia w związku z nią śmiertelności. U pacjentów otrzymujących adalimumab też zgłaszano pogorszenie zastoinowej niewydolności serca. Należy zachować ostrożność stosując lek u pacjentów z łagodną niewydolnością serca (klasa I/II wg NYHA). Hyrimoz jest przeciwwskazany u umiarkowanej i ciężkiej niewydolności serca. U pacjentów z nowymi objawami zastoinowej niewydolności serca lub pogorszeniem istniejących objawów należy przerwać leczenie. **Zjawiska autoimmunizacyjne** Hyrimoz może powodować powstawanie autoprzeciwciał. Nie jest znany wpływ długotrwałego leczenia adalimumabem na rozwój chorób autoimmunologicznych. W razie wystąpienia objawów wskazujących na zespół toczeniopodobny i dodatnich wyników oznaczenia przeciwciał przeciw dwuniciowemu DNA, lek należy odstawić. **Jednoczesne podawanie biologicznych DMARD lub antagonistów TNF** Podczas jednoczesnego podawania anakinry i etanerceptu (antagonista TNF) notowano poważne zakażenia bez dodatkowych korzyści w porównaniu ze stosowaniem tylko etanerceptu. Nie zaleca się podawania adalimumabu razem z innymi biologicznymi DMARD (np. anakinra i abatacept) lub innymi antagonistami TNF ze względu na możliwość zwiększonego ryzyka zakażeń, w tym ciężkich zakażeń i innych potencjalnych interakcji farmakologicznych. **Operacje** Ograniczenie jest doświadczeniem dotyczące bezpieczeństwa zabiegów chirurgicznych, w tym artroplastyki, u pacjentów leczonych adalimumabem. Należy brać pod uwagę długi okres półtrwania adalimumabu. Pacjenta wymagającego operacji w czasie leczenia należy dokładnie obserwować w celu wykluczenia zakażenia i podjąć odpowiednie postępowanie. **Niedożność jelita cienkiego** Brak odpowiedzi na leczenie choroby Leśniowskiego-Grohna może wskazywać na obecność trwałego, zwłókniałego zwężenia, które może wymagać leczenia chirurgicznego. Dostępne dane wskazują, że adalimumab nie pogarsza zaważeń ani ich nie powoduje. **Pacjenci w podeszłym wieku** Częstość poważnych zakażeń u leczonych adalimumabem pacjentów >65 lat była większa niż u pacjentów <65 lat. Niektóre z zakażeń powodowały zgon. Podczas leczenia pacjentów w podeszłym wieku należy zwrócić szczególną uwagę na ryzyko zakażenia.

Działania niepożądane: *Bardzo często:* zakażenia dróg oddechowych (w tym zakażenia dolnych i górnych dróg oddechowych, zapalenie płuc, zapalenie zatok, zapalenie gardła, zapalenie części nosowej gardła i zapalenie płuc wywołane przez wirusa opryszczki); leukopenia (w tym neutropenia i agranulocytoza), niedokrwistość; zwiększenie stężenia lipidów; ból głowy; ból brzucha, nudności i wymioty; zwiększenie aktywności enzymów wątrobowych; wysypka (w tym złuszcząca się wysypka); bóle mięśniowo-szkieletowe; odczyn (w tym rumień) w miejscu wstrzyknięcia. *Często:* zakażenia układowe (w tym posocznica, drożdżycy i grypa), zakażenia jelitowe (w tym wirusowe zapalenie żołądka i jelit), zakażenia skóry i tkanek miękkich (w tym zanokcica, zapalenie tkanki łącznej, liszajec, martwicze zapalenie powięzi i pólposiec), zakażenia ucha, zakażenia w obrębie jamy ustnej (w tym zakażenie wirusem opryszczki pospolitej, opryszczka wargowa i zakażenia zębów), zakażenia dróg rodnych (w tym zakażenie grzybicze sromu i pochwy), zakażenia dróg moczowych (w tym odmiedniczkowe zapalenie nerek), zakażenia grzybicze, zakażenia stawów; rak skóry z wyjątkiem czerniaka (w tym rak podstawonakomórkowy i rak płaskonabłonkowy), nowotwór łagodny; leukocytoza, zmniejszenie liczby płytek krwi; Nadwrażliwość, alergie (w tym alergia sezonowa); hipokaliemia, zwiększenie stężenia kwasu moczowego, nieprawidłowe stężenie sodu we krwi, hipokalcemia, hiperglukemia, hipofosfatemia, odwodnienie; zmiany nastroju (w tym depresja), niepokój, bezsenność; parostęże (w tym niedowidzenie), migrena, ucisk korzenia nerwowego; pogorszenie widzenia, zapalenie spojówek, zapalenie powiek, obrzęk oka; zawroty głowy; tachykardia; nadciśnienie tętnicze, zacczerwienie skóry z uczuciem gorąca, krwaki; astma, duszność, kaszel; krwotok z przewodu pokarmowego, dyspepsja, choroba refluksowa przełyku, zespół suchoty (w tym suchoty oczu i jamy ustnej); pogorszenie się lub wystąpienie łuszczycy (łuszczycy krótkowa dłoń i stóp), pokrzywka, siniazenie (w tym plamica), zapalenie skóry (w tym wyprysk), łamliwość paznokci, nadmierne pocenie się, łysienie, świąd; skurcze mięśni (w tym zwiększona aktywność CK we krwi); zaburzenia czynności nerek, krwimocza; bóle w klatce piersiowej, obrzęki, gorączka; zaburzenia krzepnięcia krwi i krwawienia (w tym wydłużenie czasu częściowej trombolastyny po aktywacji), dodatni test w kierunku autoprzeciwciał (w tym przeciwciał przeciw dwuniciowemu DNA), zwiększenie aktywności LDH we krwi; zaburzenia gojenia. *Niezbyt często:* zakażenia układu nerwowego (w tym wirusowe zapalenie opon mózgowych), zakażenia oportunistyczne i gruźlica (w tym kokcydioidomycyza, histoplazmoza i zakażenie *Mycobacterium avium complex*), zakażenia bakteryjne, zakażenie oka, zapalenie uchyłków; chłoniak, nowotwór narządów litych (w tym rak sutka, rak płuc i rak gruczołu tarczowego), czerniak; samoistna plamica małopłytkowa; sarkoidoza, zapalenie naczyń; udar mózgu, drżenia mięśniowe, neuropatia; podwójne widzenie; głuchota, szumy uszne; zawał mięśnia sercowego, zaburzenia rytmu serca, zastoinowa niewydolność serca; tętniak aorty, niedrożność naczyń tętniczych, zakrzepowe zapalenie żył; zator tętnicy płucnej, śródmiąższowa choroba płuc, przewlekła obturacyjna choroba płuc, zapalenie płuc, wysięk opłucnowy; zapalenie trzustki, utrudnienie połknięcia, obrzęk twarzy; zapalenie pęcherzyka żółciowego i kamica żółciowa, stłuszczenie wątroby, zwiększenie stężenia bilirubiny; poty nocne, blizna; rhabdomyoliza, tocznia rumieniowaty układowy; oddawanie moczu w nocy; zaburzenia erekcji; zapalenie. *Rzadko:* białaczka; pancytopenia; anafilaksja; stwardnienie rozsiane, zaburzenia demielinizacyjne (np. zapalenie nerwu wzrokowego, zespół Guillaina-Barrégo); zatrzymanie akcyj serce; zwłóknienie płuc; perforacja jelita; zapalenie wątroby, reaktywacja zapalenia wątroby typu B), autoimmunologiczne zapalenie wątroby; rumień wielopostaciowy, zespół Stevensa-Johnsona, obrzęk naczynioruchowy, zapalenie naczyń skóry, liszajowate zmiany skórne; zespół toczeniopodobny. *Często nieznaną:* chłoniak T-komórkowy wątrobowo-sledzionowy, rak z komórek Merkla (neuroendokryny nowotwór złośliwy skóry); niewydolność wątroby; nasilenie objawów zapalenia skórnego-mięśniowego. Szczegółowe informacje na temat działań niepożądanych znajdują się w ChPL. Działania niepożądane należy zgłaszać do Departamentu Monitorowania Niepożądanych Działań Produktów Leczniczych URP: Al. Jerozolimskie 181C, 02-222 Warszawa; tel.: + 48 22 49 21 301; faks: + 48 22 49 21 309; e-mail: ndl@urp.gov.pl lub do podmiotu odpowiedzialnego. **Podmiot odpowiedzialny:** Sandoz GmbH, Biochemiestrasse 10, 6250 Kundl, Austria. **Pozwolenie EU nr** EU/1/18/1286/001-002-003 (Hyrimoz 40 mg roztwór do wstrzykiwań w ampułkach-strzykawce z osłoną igły), EU/1/18/1286/004-005-006 (Hyrimoz 40 mg roztwór do wstrzykiwań we wstrzykiwarce).

Kategoria dostępności: Lek wydany z przepisu lekarza do zastrzeżonego stosowania. Lek dostępny w ramach programu lekowego (cz. B). Złącznik do obwieszczenia Ministra Zdrowia. Aktualny Wykaz refundowanych leków, środków medycznych specjalnego przeznaczenia żywieniowego oraz wyrobów medycznych dostępny na stronie <https://www.gov.pl/web/zdrowie>. Złącznik do obwieszczenia Ministra Zdrowia z dnia 18 lutego 2020 r. Cena detaliczna: niewyznaczona; poziom odpłatności: bezpłatny; wysokość dopłaty świadczeniobiorcy: 0 zł. Pełna informacja o leku dostępna na życzenie w Sandoz Polska Sp. z o.o., ul. Domaniewska 50C, 02-672 Warszawa, tel. 22 209 70 00, www.sandoz.pl.



▼ **Zessly 100 mg proszek do sporządzania koncentratu roztworu do infuzji. Skład:** Każda fiolka zawiera 100 mg infliksymabu (chimerycznego ludzko-mysiego przeciwciała monoklonalnego IgG1, wytwarzanego w komórkach jajnika chomika chińskiego przy zastosowaniu rekombinacji DNA). Po rozpuszczeniu 1 ml zawiera 10 mg infliksymabu.

Wskazania: Reumatoidalne zapalenie stawów (RZS). Lek w skojarzeniu z metotreksatem (MTX) jest wskazany w ograniczaniu objawów podmiotowych i przedmiotowych oraz poprawy sprawności fizycznej u:

- (●) dorosłych pacjentów z aktywną postacią choroby niedostatecznie reagujących na leczenie przeciwreumatycznymi lekami modyfikującymi przebieg choroby (DMARDs), w tym MTX; (●) dorosłych pacjentów z ciężką, czynną i postępującą postacią choroby, którzy wcześniej nie byli leczeni MTX lub innymi lekami modyfikującymi przebieg choroby. W tych grupach pacjentów badania radiologiczne wykazywały zmniejszenie postępu uszkodzenia stawów. **Choroba Crohna u dorosłych:** (●) leczenie umiarkowanej do ciężkiej, czynnej postaci choroby Crohna u dorosłych pacjentów, którzy nie odpowiedzieli na pełny i właściwy schemat leczenia kortykosteroidami i/lub środkami immunosupresyjnymi lub leczenie było źle tolerowane, lub były przeciwwskazania do takiego leczenia; (●) leczenie czynnej postaci choroby Crohna z przetokami u dorosłych pacjentów, którzy nie reagowali na prawidłowo prowadzone standardowe leczenie (w tym antybiotyki, drenaż i leczenie immunosupresyjne).

Choroba Crohna u dzieci: leczenie ciężkiej, czynnej postaci choroby Crohna u dzieci i młodzieży w wieku 6-17 lat, które nie zareagowały na konwencjonalne leczenie, w tym leczenie kortykosteroidami, leczenie immunomodulacyjne i podstawowe leczenie dietetyczne, lub w których występowała nietolerancja czy też przeciwwskazania do takich sposobów leczenia. Infliksymab badano wyłącznie w skojarzeniu ze standardowym leczeniem immunosupresyjnym. **Wzrostające zapalenie jelita grubego (WZJG) u dorosłych oraz u dzieci i młodzieży:** leczenie umiarkowanej lub ciężkiej czynnej postaci WZJG u dorosłych oraz w leczeniu ciężkiej czynnej postaci WZJG u dzieci i młodzieży w wieku od 6 do 17 lat, którzy niedostatecznie reagują na leczenie standardowe, w tym leczenie kortykosteroidami i 6-merkaptopuryną (6-MP) lub azatiopryną (AZA), lub leczenie było źle tolerowane, lub były przeciwwskazania do takiego leczenia. **Zesztywniające zapalenie stawów kręgosłupa (ZZSK):** leczenie ciężkiej, czynnej postaci ZZSK u dorosłych pacjentów, którzy niewystarczająco zareagowali na konwencjonalne leczenie. **Łuszczycowe zapalenie stawów:** leczenie aktywnej i postępującej postaci łuszczycowego zapalenia stawów u dorosłych, kiedy odpowiedź na poprzednie leczenie DMARDs była niewystarczająca. Lek należy podawać w skojarzeniu z MTX lub sam u pacjentów, u których leczenie MTX było źle tolerowane, lub były przeciwwskazania do takiego leczenia. W badaniach radiologicznych, u pacjentów z wielostawową symetryczną postacią łuszczycowego zapalenia stawów wykazano, że leczenie infliksymabem poprawia aktywność fizyczną oraz zmniejsza szybkość postępu uszkodzeń stawów obwodowych. **Łuszczycyca:** leczenie umiarkowanej do ciężkiej łuszczycy plackowatej u dorosłych pacjentów, którzy przestali reagować na leczenie, mają przeciwwskazania, lub nie tolerują innych schematów leczenia ogólnego w tym leczenia cyklosporyną, MTX lub PUVA.

Dawkowanie i sposób stosowania: Leczenie powinien rozpocząć i prowadzić wykwalifikowany lekarz z doświadczeniem w diagnostyce i leczeniu RZS, zapalnych chorób jelit, ZZSK, łuszczycowego zapalenia stawów lub łuszczycy. Lek należy podawać dożylnie (iv). Infuzje powinien podawać doświadczony personel przeszkolony w wykrywaniu wszelkich problemów związanych z infuzjami. Pacjenci powinni otrzymać ulotkę dla pacjenta i Kartę Przypominającą. Podczas leczenia dawki stosowanych jednocześnie leków (np. kortykosteroidów, leków immunosupresyjnych) powinny być zoptymalizowane. **Dorośli (RZS)** 3 mg/kg w infuzji iv. Kolejne infuzje w dawce 3 mg/kg podawane są po 2 i 6 tygodniach od pierwszej infuzji, a następnie co 8 tygodni. Lek Zessly musi być podawany równocześnie z MTX. Odpowiedź kliniczną uzyskuje się w ciągu 12 tygodni leczenia. Jeśli odpowiedź ta nie jest odpowiednia lub zaniknie po tym czasie, należy rozważyć stopniowe zwiększenie dawki co 8 tygodni o ok. 1,5 mg/kg do dawki maksymalnej 7,5 mg/kg. Można też rozważyć podawanie dawki 3 mg/kg co 4 tygodnie. W razie uzyskania odpowiedniej odpowiedzi należy dalej stosować wybraną dawkę lub wybraną częstość podawania. W razie braku korzyści leczniczej w ciągu pierwszych 12 tygodni leczenia lub do dostosowania dawki należy rozważyć kontynuację leczenia. **Umiarkowana do ciężkiej, czynna choroba Crohna:** 5 mg/kg w infuzji iv, następnie po 2 tygodniach dodatkowo 5 mg/kg. W razie braku odpowiedzi po podaniu 2 dawek nie podawać dodatkowo infliksymabu. Jeśli brak odpowiedzi na pierwszą infuzję w ciągu 6 tygodni, nie ma uzasadnienia dla dalszego leczenia infliksymabem. U osób odpowiadających na leczenie zaleca się dalsze leczenie: (●) Podtrzymanie: kolejne infuzje 5 mg/kg po 6 tygodniach

po podaniu pierwszej dawki, następnie infuzje co 8 tygodni lub (●) Ponowne podanie: infuzja 5 mg/kg, jeśli objawy choroby wystąpią ponownie. Ograniczone dane wskazują, że u pacjentów, którzy wyjściowo odpowiedzieli na dawkę 5 mg/kg i następnie doszło do zaniku odpowiedzi, odpowiedź na leczenie można przywrócić zwiększając dawkę. W razie braku korzyści po dostosowaniu dawki należy rozważyć dalsze leczenie. **Postać czynna choroby Crohna z przetokami:** 5 mg/kg w infuzji iv, a po 2 i 6 tygodniach od pierwszego podania dodatkowo infuzje po 5 mg/kg. W razie braku odpowiedzi po podaniu 3 dawek, nie kontynuować leczenia infliksymabem. U osób odpowiadających na leczenie zaleca się dalsze leczenie: (●) Podtrzymanie: kolejne infuzje po 5 mg/kg co 8 tygodni lub (●) Ponowne podanie: infuzja 5 mg/kg jeśli objawy choroby nawrócą, a następnie infuzje po 5 mg/kg co 8 tygodni. Ograniczone dane wskazują, że u pacjentów, którzy wyjściowo odpowiedzieli na dawkę 5 mg/kg i następnie doszło do zaniku odpowiedzi, odpowiedź na leczenie można przywrócić zwiększając dawkę. W razie braku korzyści po dostosowaniu dawki należy rozważyć dalsze leczenie. Dane dotyczące ponownego podawania w razie nawrotu objawów choroby Crohna są ograniczone. Brak danych o stosunku korzyści do ryzyka z innymi metodami ciągłego leczenia. **WZJG:** 5 mg/kg w infuzji iv, a po 2 i 6 tygodniach od pierwszego podania dodatkowo infuzje po 5 mg/kg, a potem co 8 tygodni. Odpowiedź kliniczną uzyskuje się w ciągu 14 tygodni (tj. po podaniu 3 dawek). Należy rozważyć dalsze leczenie w razie braku korzyści leczniczej w tym czasie. **ZZSK:** 5 mg/kg w infuzji iv, a po 2 i 6 tygodniach od pierwszego podania dodatkowo infuzje po 5 mg/kg, a potem co 6-8 tygodni. W razie braku odpowiedzi do 6. tygodnia (tj. po podaniu 2 dawek) nie należy podawać kolejnych dawek leku. **Łuszczycowe zapalenie stawów:** 5 mg/kg w infuzji iv, a po 2 i 6 tygodniach od pierwszego podania dodatkowo infuzje po 5 mg/kg, a potem co 8 tygodni. **Łuszczycyca:** 5 mg/kg w infuzji iv, a po 2 i 6 tygodniach od pierwszego podania dodatkowo infuzje po 5 mg/kg, a potem co 8 tygodni. W razie braku odpowiedzi po 14 tygodniach (tj. po podaniu 4 dawek) nie należy podawać kolejnych dawek leku. **Ponowne podanie:** (-) **Choroba Crohna i RZS:** Jeśli wystąpi nawrót objawów choroby, lek można podać ponownie w ciągu 16 tygodni od ostatniej infuzji. W badaniach niezbyt często notowano reakcje nadwrażliwości typu późnego (gdy przerwa w stosowaniu leku wynosiła <1 rok). Nie oceniono skuteczności i bezpieczeństwa ponownego stosowania leku u tych pacjentów po przerwie >16 tygodni.

(-) **WZJG:** Nie określono bezpieczeństwa ani skuteczności ponownego podawania inaczej niż co 8 tygodni. (-) **ZZSK:** Nie określono bezpieczeństwa ani skuteczności ponownego podawania inaczej niż co 6-8 tygodni. (-) **Łuszczycowe zapalenie stawów:** Nie określono bezpieczeństwa i skuteczności ponownego podawania inaczej niż co 8 tygodni. (-) **Łuszczycyca:** Ograniczone dane dotyczące ponownego podania 1 dawki leku po 20-tygodniowej przerwie wskazują na zmniejszenie skuteczności i częstsze przypadki łagodnych lub średnio nasilonych reakcji związanych z infuzją, w porównaniu z pierwszym kursem leczenia. Dane dotyczące ponownego leczenia po kolejnym rzucie choroby za pomocą schematów reindukcyjnych wskazują na większy odsetek reakcji na wlew (w tym poważnych reakcji) w porównaniu z 8-tygodniowym leczeniem podtrzymującym. **Ponowne podanie leku w poszczególnych wskazaniach:** W razie przerwania leczenia podtrzymującego i potrzeby ponownego włączenia leku nie zaleca się schematu reindukcyjnego, tylko należy ponownie podać lek w dawce pojedynczej, potem w dawce podtrzymującej. **Zaburzenia czynności nerek i/lub wątroby:** Nie można podać zaleceń dotyczących dawki leku. **Dzieci i młodzież Choroba Crohna (6-17 lat):** 5 mg/kg w infuzji iv, następnie infuzje po 5 mg/kg po 2 i 6 tygodniach od pierwszej infuzji, a potem co 8 tygodni. Brak uzasadnienia dla dalszego stosowania leku w razie braku odpowiedzi w ciągu pierwszych 10 tygodni leczenia. Jeśli odstęp między dawkami skrócono do <8 tygodni, ryzyko działań niepożądanych może być większe. Jeśli po zmianie odstępu między dawkami nie wykazano oznak dodatkowych korzyści terapeutycznych, należy rozważyć możliwość dalszego leczenia wg schematu ze skróconym odstępem. Nie określono bezpieczeństwa i skuteczności infliksymabu u dzieci <6 lat. **WZJG (6-17 lat):** 5 mg/kg w infuzji iv, następnie infuzje po 5 mg/kg po 2 i 6 tygodniach, a potem co 8 tygodni. Brak uzasadnienia dla dalszego stosowania leku w razie braku odpowiedzi w ciągu pierwszych 8 tygodni leczenia. Nie określono bezpieczeństwa i skuteczności infliksymabu u dzieci <6 lat. **Łuszczycyca, młodzieńcze idiopatyczne zapalenie stawów, łuszczycowe zapalenie stawów, ZZSK, młodzieńcze reumatoidalne zapalenie stawów:** Nie określono bezpieczeństwa i skuteczności infliksymabu u dzieci <18 lat. **Sposób podawania:** Lek należy podawać w infuzji iv trwającej 2 h. Wszystkich pacjentów należy obserwować przez ≥1-2 h po infuzji, aby zauważyć ostre reakcje

związane z infuzją. Musi być dostępny zestaw reanimacyjny (tj. adrenalina, leki przeciwhistaminowe, kortykosteroidy i aparatura do sztucznego oddychania). Pacjenci mogą otrzymać wcześniej np. lek przeciwhistaminowy, hydrokortyzon i/lub paracetamol; można też zmniejszyć szybkość infuzji w celu zmniejszenia ryzyka reakcji związanych z infuzją, zwłaszcza gdy reakcje takie występowały w przeszłości. **Krótszy czas infuzji we wskazaniach dla dorosłych:** U niektórych dorosłych, którzy tolerowali przynajmniej 3 początkowe 2-godzinne infuzje (faza indukcji) i otrzymują leczenie podtrzymujące, można uwzględnić podanie kolejnych infuzji w czasie nie krótszym niż 1 h. Jeśli w wyniku takiego podania wystąpi reakcja poinfuzyjna, a leczenie ma być kontynuowane, można rozważyć wolniejsze podawanie leku. Nie badano krótszego czasu podawania w infuzji dawek >6 mg/kg.

Ostrzeżenia i środki ostrożności: Należy zanotować nazwę handlową i numer serii leku. **Reakcje związane z infuzją i nadwrażliwość:** Stosowanie infliksymabu wiązało się z wystąpieniem ostrych reakcji związanych z infuzją, w tym wstrząsu anafilaktycznego i reakcji nadwrażliwości typu późnego. Ostre reakcje mogą rozwinąć się w czasie infuzji (w ciągu kilku sekund) lub w ciągu kilku godzin po infuzji. W razie ich wystąpienia natychmiast przerwać infuzję. Musi być dostępny zestaw reanimacyjny z adrenaliną, lekami przeciwhistaminowymi, kortykosteroidami i aparaturą do sztucznego oddychania. Aby zapobiec umiarkowanym i przemiernym reakcjom związanym z infuzją, pacjent może wcześniej otrzymać np. leki przeciwhistaminowe, hydrokortyzon i/lub paracetamol. Mogące się tworzyć przeciwciała przeciw infliksymabowi wiążą się z częstszymi reakcjami związanymi z infuzją, a ich mała część należała do poważnych reakcji alergicznych. Istnieje związek między powstawaniem przeciwciał anti-infliksymab i skróceniem odpowiedzi na leczenie. Jednocześnie podawane immunomodulatory powodowały zmniejszenie liczby przypadków powstawania przeciwciał anti-infliksymab i częstości reakcji związanych z infuzją. Ryzyko powstawania tych przeciwciał jest większe u pacjentów, którzy przerywają leczenie immunosupresyjne przed lub podczas leczenia infliksymabem. W razie wystąpienia poważnych reakcji zastosować leczenie objawowe i nie wolno podawać kolejnych infuzji leku. Obserwowano reakcje nadwrażliwości typu późnego. Ryzyko ich wystąpienia zwiększa się z wydłużeniem przerwy między kolejnymi podaniami leku. W razie wystąpienia opóźnionego działania niepożądanego natychmiast zgłosić to lekarzowi. Pacjentów leczonych ponownie po długiej przerwie trzeba uważnie obserwować z uwagi na ryzyko objawów nadwrażliwości typu późnego. **Zakażenia:** Pacjentów trzeba kontrolować (przed, podczas i po zakończeniu leczenia) z uwagi na ryzyko zakażeń, w tym zakażeń grzybiczych. Eliminacja infliksymabu może trwać do 6 miesięcy. W razie objawów poważnego zakażenia lub posocznicy, odstawić lek. Zachować ostrożność w razie przewlekłych zakażeń lub nawracających zakażeń w wywiadzie (w tym u osób otrzymujących leki immunosupresyjne). Należy unikać narażenia na czynniki zwiększające ryzyko zakażenia. Czynnikiem martwicy nowotworu alfa (TNF_α) pośredniczy w zapaleniu i moduluje komórkową odpowiedź immunologiczną. Infliksymab może zmniejszyć obronę gospodarza przeciw zakażeniom. Zahamowanie TNF_α może maskować objawy zakażenia, tj. gorączka. Ryzyko ciężkich zakażeń jest większe u osób przyjmujących anti-TNF. Podczas leczenia infliksymabem notowano występowanie **grzyźlicy**, zakażeń bakteryjnych, w tym posocznicy i zapalenia płuc, inwazyjnych zakażeń grzybiczych, wirusowych i innych zakażeń oportunistycznych. Niektóre z nich prowadziły do zgonu (najczęściej notowano zakażenia oportunistyczne ze współczynnikiem śmiertelności >5%, w tym pneumocystozę, kandydozę, listeriozę i aspergilozę). Leczonych Zessly pacjentów z nowym zakażeniem należy dokładnie obserwować i poddać pełnej diagnostyce. W razie ciężkiego zakażenia lub posocznicy lek odstawić i rozpocząć leczenie przeciwbakteryjne lub przeciwgrzybicze do czasu opanowania zakażenia. **Grzyźlica:** U osób leczonych infliksymabem notowano czynną grzyźlicę (na ogół grzyźlica z lokalizacją pozapłucną lub grzyźlica prosówkowa). Przed rozpoczęciem leczenia każdego pacjenta trzeba zbadać, czy nie ma czynnej lub utajonej grzyźlicy, przeprowadzić wywiad (przebyte grzyźlice lub kontakty z osobami chorymi na grzyźlicę, wcześniejsze i/lub aktualne leczenie immunosupresyjne) i wykonać odpowiednie badania przesiewowe (np. próba tuberkulinowa, Rtg klatki piersiowej i/lub test wydzielania interferonu γ). Badania trzeba odnotować w Kartce Przypominającej dla pacjenta. Możliwy jest fałszywie ujemny wynik próby tuberkulinowej, zwłaszcza u osób ciężko chorych lub z obniżoną odpornością. W razie zdiagnozowania czynnej grzyźlicy leku nie można stosować, a w razie podejrzenia utajonej grzyźlicy należy to skonsultować ze specjalistą w leczeniu grzyźlicy. W razie zdiagnozowania utajonej grzyźlicy przed rozpoczęciem stosowania leku Zessly należy podjąć profilaktyczne leczenie przeciwgrzyźlicze. U pacjentów z kilkoma

czynnikami ryzyka gruźlicy lub poważnym czynnikiem ryzyka gruźlicy i ujemnym testem w kierunku gruźlicy utajonej należy rozważyć leczenie przeciwegruźlicze przed rozpoczęciem stosowania leku Zessly. Leczenie takie należy także rozważyć u pacjentów z wywiadem utajonej lub czynnej gruźlicy w przeszłości, gdy nie można potwierdzić, czy byli odpowiednio leczeni. U osób przyjmujących infliksymab notowano przypadki czynnej gruźlicy podczas leczenia infliksymabem utajonej i po jego zakończeniu. Jeśli w trakcie stosowania leku Zessly wystąpią objawy wskazujące na gruźlicę (uporczywy kaszel, wyniszczenie/utrata masy ciała, stony podgorączkowe), należy zgłosić to lekarzowi.

Podczas stosowania leku Zessly należy podejrzewać *inwazyjne zakażenie grzybicze*, tj. aspergiloza, kandydoza, pneumocystoza, histoplazmoza, kokcydiodomykoza lub blastomykoza, w razie wystąpienia ciężkiej choroby układowej. Należy skonsultować się ze specjalistą w rozpoznawaniu/leczeniu inwazyjnych zakażeń grzybiczych na wczesnym etapie podczas badania tych pacjentów. Zakażenia te mogą być raczej w postaci choroby rozsianej niż umiejscowionej, a przy czynnym zakażeniu badania w kierunku antygenów i przeciwciał mogą dawać wyniki ujemne. Należy zastosować odpowiednie przeciwgrzybicze leczenie empiryczne razem z badaniami diagnostycznymi, z uwzględnieniem ryzyka ciężkiej infekcji grzybiczej i ryzyka leczenia przeciwgrzybiczego. U osób, które mieszkaly/podróżowały na terenach endemicznych inwazyjnych zakażeń grzybiczych (tj. histoplazmoza, kokcydiodomykoza lub blastomykoza) należy przed rozpoczęciem stosowania leku Zessly ocenić korzyści i ryzyko. U pacjentów z *chorobą Crohna* z przetokami z ostrymi, ropnymi przetokami, nie wolno podawać leku Zessly do czasu wykluczenia źródła możliwej infekcji, zwłaszcza ropnia. U otrzymujących infliksymab pacjentów, długotrwałych nosicieli HBV, występowała wznowa wzw typu B, również zakończona zgonem. Przed rozpoczęciem leczenia Zessly należy wykonać badania w kierunku zakażenia HBV. U pacjentów z dodatnimi wynikami zaleca się konsultację ze specjalistą w leczeniu wzw typu B. Wymagających stosowania leku Zessly nosiciele wirusa należy dokładnie monitorować w celu wykrycia objawów czynnego zakażenia HBV w czasie leczenia i kilka miesięcy po jego zakończeniu. Brak danych dotyczących leczenia nosicieli HBV lekami przeciwiwirusowymi razem z anty-TNF w celu zahamowania wznowy HBV. W razie wznowy wzw typu B Zessly należy odstawić i rozpocząć skuteczne leczenie przeciwiwirusowe i wspomagające. Notowano żółtaczkę i nieinfekcyjne zapalenie wątroby, też z objawami autoimmunologicznego zapalenia wątroby. Pojedyncze przypadki wymagały przeszczepienia wątroby lub prowadziły do zgonu. Pacjentów z objawami dysfunkcji wątroby należy badać w kierunku uszkodzenia wątroby. W razie żółtaczki i/lub aktywności AlAT $\geq 5 \times$ GGN nie należy stosować leku Zessly. Należy wykonać odpowiednie badania. Podanie etanerceptu z anakiną wiązało się z ciężkimi zakażeniami i neutropenią bez zwiększenia skuteczności. Nie zaleca się kojarzenia leku Zessly z anakiną. Nie zaleca się stosowania leku Zessly razem z abataceptem (zwiększone ryzyko zakażeń, w tym ciężkich). Nie zaleca się podawania infliksymabu razem z lekami biologicznymi stosowanymi w tych samych wskazaniach ze względu na możliwość zwiększenia ryzyka zakażenia i ryzyka innych interakcji. Podczas zmiany jednego leku biologicznego na inny należy zachować ostrożność i nadal kontrolować stan pacjenta, gdyż nakładanie się działań leków biologicznych może spowodować dodatkowe zwiększenie ryzyka działań niepożądanych, w tym zakażenia. Zaleca się, aby przed rozpoczęciem stosowania infliksymabu pacjenci otrzymali wszystkie szczepionki zgodnie z kalendarzem szczepień. Podczas leczenia infliksymabem można wykonywać szczepienia, z wyłączeniem szczepionek zawierających żywe drobnoustroje. Szczepionki niezawierające żywych drobnoustrojów podawane w trakcie leczenia anty-TNF mogą wywołać słabszą odpowiedź immunologiczną niż u pacjentów nieotrzymujących tych leków. Po podaniu szczepionek zawierających żywe drobnoustroje mogą rozwinąć się zakażenia, również rozsiane. U niemowląt narażonych w okresie życia płodowego na infliksymab zgłaszano zgony z powodu rozlanego zakażenia prątkami *Bacillus Calmette-Guérin* (BCG) po podaniu szczepionki BCG po porodzie. Po porodzie zaleca się ≥ 6 -miesięczną przerwę przed podaniem szczepionek zawierających żywe drobnoustroje niemowlętom narażonym w okresie życia płodowego na infliksymab. Nie zaleca się podawania czynników zakaźnych o zastosowaniu terapeutycznym (tj. atenuowane bakterie, np. szczepionka BCG podawana dopęcherzowo w immunoterapii przeciwnowotworowej) razem z lekiem Zessly ze względu na ryzyko zakażeń, również rozlanych. Względny niedobór TNF $_{\alpha}$ wywołany leczeniem anty-TNF może spowodować uruchomienie zjawisk autoimmunizacyjnych. W razie objawów wskazujących na zespół toczniopodobny i stwierdzenia przeciwciał przeciw dwuniciowemu DNA, Zessly należy odstawić. Stosowanie takich leków, jak infliksymab, wiąże się z wystąpieniem lub nasileniem objawów klinicznych i/lub radiologicznym potwierdzeniem chorób demielinizacyjnych OUN, w tym

stwardnienia rozsianego i chorób demielinizacyjnych obwodowego układu nerwowego, w tym zespołu Guillaina-Barrégo. Należy rozważyć korzyści i ryzyko podawania anty-TNF pacjentom z wcześniejszymi lub ostatnio zaistniałymi objawami zaburzeń demielinizacyjnych przed rozpoczęciem stosowania leku Zessly. W razie ich rozwoju należy rozważyć odstawienie leku. U pacjentów otrzymujących anty-TNF częściej niż w grupie kontrolnej notowano nowotwory złośliwe, w tym chłoniaki. W czasie badań dla wszystkich wskazań chłoniaki występowały rzadko, ale częściej u osób leczonych infliksymabem niż w populacji ogólnej. U pacjentów leczonych anty-TNF opisywano przypadki białaczki. U osób z RZS i wieloletnią wysoką aktywnością choroby stwierdza się zwiększone wyjście ryzyko zachorowania na chłoniaka lub białaczkę. U pacjentów infliksymabem (nałogowi palacze) z umiarkowaną lub ciężką POChP nowotwory występowały częściej niż w grupie kontrolnej. U pacjentów ze zwiększonym ryzykiem nowotworów złośliwych z powodu nałogowego palenia należy zachować ostrożność. Nie można wykluczyć ryzyka rozwoju chłoniaka lub innego nowotworu złośliwego u pacjentów leczonych czynnikami hamującymi aktywność TNF. Należy zachować ostrożność u osób z nowotworem złośliwym w wywiadzie lub podczas rozważania dalszego leczenia u pacjentów, u których wystąpił nowotwór złośliwy. Należy zachować ostrożność u pacjentów z łuszczyką, u których stosowano intensywne leczenie immunosupresyjne lub długotrwałe leczenie PUVA. Notowano przypadki chłoniaka T-komórkowego wątrobowo-śledzionowego. Prawie wszyscy pacjenci otrzymali AZA lub 6-MP razem z anty-TNF lub bezpośrednio przed jego przyjęciem, a zdecydowana większość przypadków w czasie leczenia infliksymabem wystąpiła u osób z chorobą Crohna lub WZJG; głównie u młodzieży i młodych dorosłych mężczyzn. Należy rozważyć ryzyko stosowania leku Zessly z AZA lub 6-MP. U osób leczonych infliksymabem nie można wykluczyć ryzyka rozwoju chłoniaka T-komórkowego wątroby i śledziony. U osób przyjmujących infliksymab zgłaszano przypadki czerniaka i raka z komórek Merkla. Zaleca się okresowe badania skóry, zwłaszcza u osób z czynnikami ryzyka raka skóry. U kobiet z RZS leczonych infliksymabem stwierdzono zwiększoną częstość raka szyjki macicy niż u kobiet nieleczonych wcześniej lekami biologicznymi lub w populacji ogólnej, w tym kobiet >60 lat. Należy kontynuować rutynowe badania przesiewowe. Wszystkich pacjentów z WZJG i zwiększonym ryzykiem dysplazji lub raka jelita grubego (np. pacjenci z długotrwałym WZJG lub pierwotnym stwardniającym zapaleniem dróg żółciowych) i pacjentów z wcześniejszą dysplazją lub rakiem jelita grubego, należy przed rozpoczęciem i w trakcie leczenia badać (w tym kolonoskopia i biopsje) regularnie w kierunku dysplazji. Obecnie dane nie wykazują, aby infliksymab wpływał na ryzyko dysplazji i raka jelita grubego. Ryzyko i korzyści z dalszego leczenia należy ocenić indywidualnie. Lek należy podawać ostrożnie pacjentom z umiarkowaną niewydolnością serca (klasa I/II wg NYHA). Stan pacjentów należy kontrolować, a w razie wystąpienia nowych lub nasilenia się istniejących objawów niewydolności serca lek należy odstawić. U osób przyjmujących infliksymab notowano niedokrwistość aplastyczną, leukopenię, neutropenię i trombocytopenię. W razie objawów wskazujących na dyskrację (np. utrzymującą się gorączka, powstawanie siniaków, krwawienie, bladeść) trzeba zwrócić się do lekarza. W razie potwierdzenia istotnych zaburzeń hematologicznych należy rozważyć odstawienie leku Zessly. Dane dotyczące bezpieczeństwa leku po zabiegach chirurgicznych są ograniczone. Podczas planowania operacji należy brać pod uwagę długi okres półtrwania infliksymabu. U pacjentów wymagających operacji podczas stosowania leku Zessly trzeba kontrolować, czy występują u nich zakażenia. W przypadku choroby Crohna brak odpowiedzi na leczenie może wskazywać na ustalone włóknjące zwężenie jelita, które może wymagać leczenia chirurgicznego. Brak dowodu, że infliksymab pogarsza lub wywołuje włóknjące zwężenie jelita. **Podzeszły wiek** Częstość ciężkich zakażeń była większa u osób ≥ 65 lat niż u osób młodszych; część z nich miała skutek śmiertelny. Należy zachować szczególną ostrożność. **Dzieci i młodzież** Zakażenia: W badaniach występowały częściej u dzieci niż u dorosłych. **Nowotwory złośliwe i zaburzenia limfoproliferacyjne** U pacjentów w wieku ≤ 22 lat leczonych antagonistami TNF (początek leczenia w wieku ≤ 18 lat) opisywano przypadki nowotworów złośliwych, również zakończonych zgonem. Nie można wykluczyć ryzyka ich rozwoju u dzieci i młodzieży leczonych anty-TNF. **Sód** Lek jest rozcieńczany w 0,9% roztworze chlorku sodu do infuzji, co należy brać pod uwagę u pacjentów kontrolujących zawartość sodu w diecie. **Działania niepożądane** **Barzo** częsta: zakażenia wirusowe (np. grypa, zakażenia wirusem herpes); ból głowy; zakażenia górnych dróg oddechowych, zapalenie zatok; ból brzucha, nudności; reakcje związane z infuzją, ból. **Często**: zakażenia bakteryjne (np. posocznica, zapalenie tkanki łącznej, ropień); neutropenia, leukopenia, niedokrwistość, uogólnione powiększenie węzłów chłonnych; reakcje alergiczne ze strony układu oddechowego; depresja, bezsenność; zawroty

głowy, niedoczulica, parestezja; zapalenie spojówek; tachykardia, kołatanie serca; niedociśnienie, nadciśnienie tętnicze, siniaki, uderzenia gorąca, zaczerwienienie twarzy; zakażenia dolnych dróg oddechowych (np. zapalenie oskrzeli, zapalenie płuc), duszność, krwawienie z nosa; krwotoki żółtądkowo-jelitowe, biegunka, dyspepsja, refluks żółtądkowo-przełykowy, zaparcie; zaburzenia czynności wątroby, zwiększenie aktywności aminotransferaz; nowe zachorowania lub zaostrenie łuszczyki, w tym łuszczyka krostkowa (pierwotnie dłoń i stóp), pokrzywka, wysypka, świąd, nadmierne pocenie, sucha skóra, grzybica układu moczowego; ból w klatce piersiowej, zmęczenie, gorączka, reakcje w miejscu podania, dreszcze, obrzęk. **Niezbyt często**: gruźlica, zakażenia grzybicze (np. kandydoza, grzybica paznokci); małopłytkowość, limfopenia, limfocytoza; reakcje anafilaktyczne, zespół toczniopodobny, choroba posurowicza, objawy przypominające chorobę posurowiczą; amneza, pobudzenie, splątanie, senność, nerwowość; napad padaczkowy, neuropatia; zapalenie rogówki, obrzęk okołoooczodołowy, jęczmień; niewydolność serca (nowe zachorowanie/nasilenie), arytmia, omdlenia, bradykardia; niedokrwienie obwodowe, zakrzepowe zapalenie żył, krwiaki; obrzęk płuc, skurcz oskrzeli, zapalenie opłucnej, wysięk opłucnowy; perforacja jelit, zwężenie jelit, zapalenie uchyłka, zapalenie trzustki, zapalenie warg; zapalenie wątroby, uszkodzenie komórek wątrobowych, zapalenie pęcherzyka żółciowego; wysypka pęcherzowa, łojotok, trądzik różowaty, brodawka skórna, hiperkeratoza, nieprawidłowa pigmentacja skóry; odmiedniczkowe zapalenie nerek; zapalenie pochwy; zaburzenia procesów gojenia; dodatnie autoprzeciwciała. **Rzadko**: ostra uogólniona osutka krostkowa (AGEP), reakcje liszajowate, zapalenie opon mózgowo-rdzeniowych, zakażenia oportunistyczne (tj. inwazyjne zakażenia grzybicze [pneumocystoza, histoplazmoza, aspergiloza, kokcydiodomykoza, kryptokokoza, blastomykoza], zakażenia bakteryjne [atypowymi mykobakteriami, listerioza, salmonelloza] i zakażenia wirusowe [wirus cytomegalii]), zakażenia pasożytnicze, reaktywacja zakażenia wirusem zapalenia wątroby typu B; agranulocytoza (w tym u niemowląt po narażeniu w okresie życia płodowego na infliksymab), zakrzepowa plamica małopłytkowa, pancytopenia, niedokrwistość hemolityczna, samoistna plamica małopłytkowa; wstrząs anafilaktyczny, zapalenie naczyń, reakcja sarkoidopodobna; apatia; poprzeczne zapalenie rdzenia kręgowego, choroby demielinizacyjne OUN (choroba podobna do stwardnienia rozsianego i zapalenie nerwu wzrokowego), choroby demielinizacyjne obwodowego układu nerwowego (tj. zespół Guillaina-Barrégo, przewlekła demielinizacyjna polineuropatia zapalna i wieloogniskowa neuropatia ruchowa); wewnętrzne zapalenie oka; sinica, wysięk osierdziowy; niewydolność krążenia, wybroczyny, skurcz naczyń; śródmiąższowe choroby płuc (w tym choroba gwałtownie postępująca, zwłóknienie płuc i zapalenie płuc); autoimmunologiczne zapalenie wątroby, żółtaczką; TEN, SJS, rumień wielopostaciowy, czynność, linijna IgA dermatoza pęcherzowa; zmiany ziarninokowe; nieprawidłowy układ dopęlniacza. **Częstość nieznaną**: zakażenie z przełamania po zaszczepieniu (po narażeniu w okresie życia płodowego na infliksymab); chłoniak T-komórkowy wątrobowo-śledzionowy (zwłaszcza u młodzieży i młodych dorosłych mężczyzn z chorobą Crohna i WZJG), rak z komórek Merkla, incydenty naczyńno-mózgowe w związku czasowym z infuzją; przemiążająca utrata wzroku występująca w czasie infuzji lub w ciągu 2 h po infuzji; niedokrwienie mięśnia sercowego/zawał mięśnia sercowego; niewydolność wątroby; nasilenie objawów zapalenia skórno-mięśniowego. Szczegółowe informacje nt. działań niepożądanych znajdują się w ChPL. Działania niepożądane należy zgłaszać do Departamentu Monitorowania Niepożądanych Działań Produktów Leczniczych URP: Al. Jerozolimskie 181C; 02-222 Warszawa; tel.: + 48 22 49 21 301; faks: + 48 22 49 21 309; e-mail: ndl@urpl.gov.pl lub do podmiotu odpowiedzialnego. **Podmiot odpowiedzialny**: Sandoz GmbH, Biochemiestrasse 10, 6250 Kundl, Austria. **Pozwolenie EU nr** EU/1/18/1280/001-002-003-004-005. **Kategoria dostępności**: Lek wydany w przepisie lekarza do zastrzeżonego stosowania. Lek dostępny w ramach programu lekowego (cz. B), Załącznik do obwieszczenia Ministra Zdrowia. Aktualny Wykaz refundowanych leków, środków medycznych specjalnego przeznaczenia żywieniowego oraz wyrobów medycznych dostępny na stronie <https://www.gov.pl/web/zdrowie>. Załącznik do obwieszczenia Ministra Zdrowia z dnia 18 lutego 2020 r. Cena detaliczna: niewyznaczona; poziom odpłatności: bezpłatny; wysokość dopłaty świadczeniobiorcy: 0 zł. Pełna informacja o leku dostępna na życzenie w Sandoz Polska Sp. z o.o., ul. Domaniewska 50C, 02-672 Warszawa, tel. 22 209 70 00, www.sandoz.pl.

