

Erelzi, 25 mg/50 mg roztwór do wstrzykiwań w ampułko-strzykawce; 50 mg roztwór do wstrzykiwań we wstrzykiwaczu. **Skład:** Każda ampułko-strzykawka zawiera 25 mg lub 50 mg etanerceptu. Każdy wstrzykiwacz 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 przeciwreumatycznych 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 skąpostawowego 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 ścięgniastych 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 spowalniał postęp uszkodzenia stawów obwodowych (potwierdzone w badaniu Rtg u pacjentów z wielostawowym symetrycznym podtypem choroby). Osiowa spondyloartropatia: *Zesztywniające zapalenie stawów kręgosłupa (ZZSK)* Leczenie dorosłych z ciężkim, czynnym ZZSK w przypadkach niewystarczającej odpowiedzi na terapię konwencjonalną. *Osiowa spondyloartropatia bez zmian radiologicznych* Leczenie dorosłych z ciężką postacią osiowej spondyloartropatii 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. Łuszczyca zwykła (plackowata): Leczenie dorosłych z łuszcycą zwykłą (plackowatą) o przebiegu umiarkowanym do ciężkiego, którzy nie odpowiedzieli na leczenie lub mają przeciwwskazania do leczenia, lub wykazują brak tolerancji na inne formy terapii układowej włączając cyklosporynę, MTX lub PUVA. Łuszczyca 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 spondyloartropatia 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. Łuszczyca 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. Wówczas 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 rozpuszczalnika lub proszku do sporządzania roztworu do

wstrzykiwać w dawce przeliczonej na kg mc. Pacjenci o mc. $\geq 62,5$ kg mogą stosować ampułkostrzykawkę lub wstrzykiwacz o ustalonej dawce. Nie określono bezpieczeństwa stosowania ani skuteczności leku u dzieci w wieku poniżej 2 lat. 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. Fiolka 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. Łuszczyca 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 łuszczyca zwykła (plackowata). *Sposób podawania*: Podanie podskórne (sc.). Pełna instrukcja podania znajduje się w ulotce dla pacjenta. Szczegółowa instrukcja dotycząca niezamierzonego dawkowania lub zmian w schemacie dawkowania, w tym pominiętych dawek, znajduje się w punkcie 3 ulotki dołączonej do opakowania.

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, posocnicę, 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 grzybice endemiczne). 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 zakażeniom chorobami współistniejącymi, tj. zaawansowana lub oporna na leczenie cukrzyca. Gruźlica: istnieją doniesienia o czynnej gruźlicy, w tym prosówce 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 skórą i Rtg klatki piersiowej. Informacje o badaniach należy zapisać w Karcie ostrzeżeń dla pacjenta. Istnieje ryzyko fałszywie ujemnego wyniku tuberkulinowej próby skórnej, 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 anty-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 antagonisty 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 anakinrą: 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 naczynioruchowy, 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 jałowego 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 półpaśca. Nie badano bezpieczeństwa i skuteczności etanerceptu u osób z immunosupresją. Nowotwory złośliwe i zaburzenia limfoproliferacyjne: *Guzy lite i nowotwory układu krwiotwórczego (bez 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 długotrwałą, wysoce aktywną chorobą zapalną, komplikuje oszacowanie ryzyka. Nie można też wykluczyć możliwości wystąpienia chłoniaków, białaczki lub innych nowotworów złośliwych układu krwiotwórczego, lub guzów litych. Należy ostrożnie podejmować decyzję o stosowaniu antagonistów TNF u osób z nowotworami złośliwymi w wywiadzie lub o kontynuowaniu leczenia u osób, u 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 Merckela. 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 łuszczycą. Szczepienia: Nie należy podawać żywych szczepionek razem z etanerceptem. Nie ma danych o wtórnym przenoszeniu zakażeń przez żywe szczepionki u osób stosujących etanercept. Powstawanie autoprzeciwciał: Lek może spowodować powstanie przeciwciał autoimmunologicznych. Reakcje hematologiczne: u osób leczonych etanerceptem rzadko notowano pancytopenię i bardzo rzadko niedokrwistość aplastyczną, czasami prowadzące 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, siniaczenie, 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 stwardnieniem rozsianym, 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 długotrwałego stosowania etanerceptu w skojarzeniu z innymi lekami z grupy DMARD. Nie oceniano etanerceptu w połączeniu z innymi formami terapii układowej lub fototerapią w leczeniu łuszczycy. 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 nasilania 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 pogarszania 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. Ziarniniakowatość Wegenera: W badaniu z zastosowaniem etanerceptu oprócz standardowej terapii (w tym cyklofosfamidem lub MTX i glikokortykosteroidami), nie wykazano skuteczności etanerceptu w leczeniu ziarniniakowatości Wegenera. Częstość pozaskórnych nowotworów różnego rodzaju była znacznie większa u osób leczonych etanerceptem niż w grupie kontrolnej. Nie zaleca się stosowania etanerceptu w leczeniu ziarniniakowatości 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, łuszczycowym zapaleniem stawów i zeszytniającym zapaleniem stawów kręgosłupa nie obserwowano różnic w częstości działań niepożądanych, ciężkich działań niepożądanych i ciężkich zakażeń pomiędzy pacjentami w wieku ≥ 65 lat a pacjentami młodszymi przyjmującymi etanercept. Podczas leczenia pacjentów w podeszłym wieku należy zachować ostrożność, zwłaszcza ze względu na możliwości wystąpienia zakażenia. *Dzieci i młodzież – szczepienia*: przed zastosowaniem etanerceptu dzieci i młodzież powinna być poddana wszystkim szczepieniom wymagany przez obowiązujące wytyczne dotyczące szczepień ochronnych. Działania niepożądane: *Bardzo często*: infekcja (w tym infekcja górnych dróg oddechowych, zapalenie oskrzeli, zapalenie pęcherza, infekcja skórna); ból głowy; reakcje w miejscu wstrzyknięcia (w tym krwawienie, zasinienie, rumień, świąd, ból, obrzęk). *Często*: reakcje alergiczne, powstawanie autoprzeciwciał; świąd, wysypka; gorączka. *Niezbyt 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 naczynioruchowy, łuszczyca (w tym nowe zachorowanie lub nasilenie oraz łuszczyca krostkowa, głównie dłoni i stóp), pokrzywka, zamiany łuszczycopodobne, 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 naczynioruchowy, skurcz oskrzeli), sarkoidoza; 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 śródmiąższowa płuc (w tym zapalenie płuc i zwłóknienie płuc); autoimmunologiczne zapalenie wątroby;

zespół Stevensa-Johnsona, zapalenie naczyń skóry (w tym zapalenie naczyń z nadwrażliwości), rumień wielopostaciowy, reakcje liszajowate; skórny toczeń rumieniowaty, podostry skórny toczeń rumieniowaty, zespół toczeniopodobny. *Bardzo rzadko*: niedokrwistość aplastyczna; toksyczne martwicze oddzielanie się naskórka. *Częstość nieznana*: reaktywacja zakażenia wirusem zapalenia wątroby typu B, listerioza; białaczka, rak z komórek Merkla; histiocytoza z erytrofagocytzą (zespół aktywacji makrofagów); nasilenie objawów zapalenia skórno-mięśniowego. Opis wybranych działań niepożądanych, patrz ChPL. Działania niepożądane należy zgłaszać do Departamentu Monitorowania Niepożądanych Działań Produktów Leczniczych UPL: Al. Jerozolimskie 181C; 02-222 Warszawa; tel.: + 48 22 49 21 301; faks: + 48 22 49 21 309; strona internetowa: <https://smz.ezdrowie.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**: Rpz – lek wydawany na receptę do zastrzeżonego stosowania. Leki dostępne w ramach programu lekowego (cz. B). Aktualny wykaz refundowanych leków, środków medycznych specjalnego przeznaczenia żywieniowego oraz wyrobów medycznych wraz z wysokością dopłaty świadczeniobiorców dostępny jest na stronie <https://www.gov.pl/web/zdrowie>. 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.

Hyrimoz 20 mg roztwór do wstrzykiwań w ampulko-strzykawce / Hyrimoz 40 mg roztwór do wstrzykiwań w ampulko-strzykawce / Hyrimoz 40 mg roztwór do wstrzykiwań we wstrzykiwaczu.

Skład: Hyrimoz 20 mg: Każda ampulko-strzykawka zawiera 0,4 ml (dawka pojedyncza) zawiera 20 mg adalimumabu. Hyrimoz 40 mg: Każda ampulko-strzykawka i każdy wstrzykiwacz 0,8 ml (dawka pojedyncza) zawiera 40 mg adalimumabu (rekombinowane ludzkie przeciwciało monoklonalne wytwarzane w komórkach jajnika chomika 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 ścięgniętych:* Lek jest wskazany w leczeniu czynnej postaci zapalenia stawów z towarzyszącym zapaleniem przyczepów ścięgniętych u pacjentów w wieku 6 lat i starszych, którzy wykazali niewystarczającą odpowiedź na standardowe leczenie lub gdy nie było ono tolerowane. Osiowa spondyloartropatia *Zesztywniające zapalenie stawów kręgosłupa (ZZSK):* Lek jest wskazany w leczeniu dorosłych z ciężkim czynnym zesztywniającym zapaleniem stawów kręgosłupa, gdy odpowiedź na stosowane tradycyjnie leczenie jest niezadowalająca. *Osiowa spondyloartropatia bez zmian radiograficznych charakterystycznych dla ZZSK:* Lek jest wskazany w leczeniu dorosłych pacjentów z ciężką osiową spondyloartropatią bez zmian radiograficznych charakterystycznych dla ZZSK, ale z obiektywnymi 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. Łuszczyca Lek jest wskazany w leczeniu umiarkowanej do ciężkiej przewlekłej postaci łuszczycy zwyczajnej (plackowatej) u dorosłych pacjentów, którzy są kandydatami do leczenia systemowego. Łuszczyca 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 fototerapie 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 odwrócony, 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 u 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. Wrzodziejące zapalenie jelita grubego u dzieci i młodzieży Lek jest wskazany w leczeniu umiarkowanego do ciężkiego czynnego wrzodziejącego zapalenia jelita grubego u dzieci i młodzieży (w wieku od 6 lat), które wykazały niewystarczającą odpowiedź na standardowe leczenie, w tym kortykosteroidy i (lub) 6-merkaptopurynę (6-MP) lub azatioprynę (AZA), lub wtedy gdy nie tolerują takiego rodzaju leczenia lub jest ono przeciwwskazane ze względów medycznych. Zapalenie błony naczyniowej oka Lek jest wskazany w leczeniu nieinfekcyjnego zapalenia błony naczyniowej oka części pośredniej, odcinka 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 odcinka 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 powinni rozpoczynać 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 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 dało taką samą odpowiedź kliniczną i podobny profil bezpieczeństwa jak przed przerwaniem podawania leku. Zesztywniające zapalenie stawów kręgosłupa, osiowa spondyloartropatia bez zmian radiograficznych charakterystycznych dla ZZSK i łuszczykowe 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. Łuszczyca: Zalecana dawka początkowa 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 osiągnięta zostanie wystarczająca odpowiedź na dawkę 40 mg co tydzień lub 80 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 środkiem 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 początkowa 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 młodzież:

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.: 10 kg do <30 kg: 20 mg co 2. tydzień; ≥30 kg: 40 mg co 2. 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 ścięgniastych Pacjenci w wieku od 6 lat o mc.: 15 kg do <30 kg: 20 mg co 2. tydzień; ≥30 kg: 40 mg co 2. tydzień. Brak badań adalimumabu u takich pacjentów w wieku <6 lat.

Łuszczyca 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.: 15 kg do <30 kg: początkowo 20 mg, następnie po tygodniu 20 mg co 2. tydzień; ≥30 kg: początkowo 40 mg, następnie po tygodniu 40 mg co 2. 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 środkiem 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). Dawka podtrzymująca od 4. tygodnia: 20 mg co 2. tydzień; przy *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 niewystarczającą odpowiedzią na leczenie może być korzystne zwiększenie dawki, w zależności od *mc.* pacjenta: <40 kg: 20 mg co tydzień; ≥40 kg: 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. *Wrzodziejące zapalenie jelita grubego u dzieci i młodzieży*: Zalecana dawka u pacjentów w wieku od 6 do 17 lat zależy od masy ciała. Lek podaje się *sc.* Przy *mc.* <40 kg: 80 mg w tygodniu 0. (2 wstrzyknięcia 40 mg w jednym dniu) i 40 mg w 2. tygodniu (jako jedno wstrzyknięcie). Dawka podtrzymująca od 4. tygodnia: 40 mg co 2. tydzień; przy *mc.* ≥40 kg: dawka indukcyjna 160 mg w tygodniu 0. (4 x 40 mg w jednym dniu lub 2 x 40 mg w dwóch kolejnych dniach) i 80 mg w 2. tygodniu (2 x 40 mg (2 x 40 mg w jednym dniu)). Dawka podtrzymująca od 4. tygodnia: 80 mg co drugi tydzień (2 x 40 mg w jednym dniu). Pacjenci pediatryczni, którzy ukończyli 18 lat podczas leczenia, powinni kontynuować leczenie przepisaną dawką podtrzymującą. W razie braku odpowiedzi do 8. tygodnia należy rozważyć, czy dalsze leczenie jest wskazane. Stosowanie leku u pacjentów <6 lat nie jest właściwe w tym wskazaniu. Lek może być dostępny w innych dawkach i (lub) postaciach w zależności od indywidualnych potrzeb. *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: 20 mg co 2. tydzień z MTX; ≥30 kg: 40 mg co 2. 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. *Łuszczycowe zapalenie stawów i osiowa spondyloartropatia, w tym ZZSK*: 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 ciężkie 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. Leczenia 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, kokcydioidomykoza 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 ciężkie zakażenie lub posocznica, należy zastosować odpowiednie leczenie przeciwbakteryjne lub przeciwgrzybicze, a podawanie leku wstrzymać do czasu opanowania 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. *Ciężkie zakażenia*: U pacjentów otrzymujących adalimumab zgłaszano ciężkie 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 ciężkie 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 (szczegółowa, lekarska ocena wywiadu dotyczącego przebytej przez pacjenta gruźlicy lub możliwości narażenia na kontakt z osobami 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. skórny 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 skórnych odczynów tuberkulinowych, zwłaszcza u pacjentów ciężko chorych lub pacjentów z upośledzeniem odporności. W razie rozpoznania czynnej gruźlicy nie wolno rozpoczynać leczenia adalimumabem. Należy dokładnie rozważyć korzyści i ryzyko związane z leczeniem. W razie podejrzenia 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 z powodzeniem leczonych z powodu czynnej gruźlicy. Pacjentom należy zalecić zgłaszanie się do lekarza w przypadku pojawienia się objawów wskazujących na wystąpienie gruźlicy (np. uporczywy kaszel, wyniszczenie/utrata masy ciała, stan podgorączkowy, apatia) 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 zaprzestać podawania leku Hyrimoz i rozpocząć skuteczne leczenie przeciwwirusowe i właściwe leczenie podtrzymujące. Zaburzenia neurologiczne Stosowanie adalimumabu rzadko wiązało się 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 a 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 nieziarniczego chłoniaka T- komórkowego wątrobowo-śledzionowego. 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-śledzionowego 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 z komórek Merkla. Należy zachować ostrożność podczas stosowania leku u pacjentów z POChP i u nałogowych 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 żółciowych) 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, krwawienie, błądź). 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 zwiększonej 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 w 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 toczniopodobny 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 ciężkie 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 Ograniczone jest doświadczenie 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. Niedrożność jelita cienkiego Brak odpowiedzi na leczenie choroby Leśniowskiego-Crohna może wskazywać na obecność trwałego, zwłókniałego zwężenia, które może wymagać leczenia chirurgicznego. Dostępne dane wskazują, że adalimumab nie pogarsza zwężeń ani ich nie powoduje. Pacjenci w podeszłym wieku Częstość ciężkich 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, drożdżycza i grypa), zakażenia jelitowe (w tym wirusowe zapalenie żołądka i jelit), zakażenia skóry i tkanek miękkich (w tym zanokcica, zapalenie tkanki łącznej, liszajec, martwice zapalenie powięzi i półpasiec), 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 podstawnokomórkowy 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, hiperglikemia, hipofosfatemia, odwodnienie; zmiany nastroju (w tym depresja), niepokój, bezsenność; parestezje (w tym niedoczulica), migrena, ucisk korzenia nerwowego; pogorszenie widzenia, zapalenie spojówek, zapalenie powiek, obrzęk oka; zawroty głowy; tachykardia; nadciśnienie tętnicze, zaczerwienienie skóry z uczuciem gorąca, krwaki; astma, duszność, kaszel; krwotok z przewodu pokarmowego, dyspepsja, choroba refluksowa przełyku, zespół suchości (w tym suchość oczu i jamy ustnej); pogorszenie się lub wystąpienie łuszczycy (łuszczyca krostkowa dłoni i stóp), pokrzywka, siniaczenie (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, krwimocz; bóle w klatce piersiowej, obrzęki, gorączka; zaburzenia krzepnięcia krwi i krwawienia (w tym wydłużenie czasu częściowej tromboplastyny 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 kokcydioidomykoza, histoplazmoza i zakażenie *Mycobacterium avium complex*), zakażenia bakteryjne, zakażenia 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 połykania, obrzęk twarzy; zapalenie pęcherzyka żółciowego i kamica żółciowa, stłuszczenie wątroby, zwiększenie stężenia bilirubiny; poty nocne, blizna; rabdomioliza, toczeń 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 akcji serca; 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. *Częstość nieznana:* chłoniak T-komórkowy wątrobowo- śledzionowy, rak z komórek Merkla (neuroendokrynnny nowotwór złośliwy skóry), mięsak Kaposiego; niewydolność wątroby;

nasilenie objawów zapalenia skórno-mięśniowego, zwiększenie masy ciała. Szczegółowe informacje na temat działań niepożądanych znajdują się w 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; strona internetowa: <https://smz.ezdrowie.gov.pl> lub do podmiotu odpowiedzialnego. **Podmiot odpowiedzialny:** Sandoz GmbH, Biochemiestrasse 10, 6250 Kundl, Austria. **Pozwolenie EU nr** EU/1/18/1286/007 (Hyrimoz 20 mg roztwór do wstrzykiwań w ampułko-strzykawce z osłoną igły), EU/1/18/1286/001-002-003 (Hyrimoz 40 mg roztwór do wstrzykiwań w ampułko-strzykawce z osłoną igły), EU/1/18/1286/004-005-006 (Hyrimoz 40 mg roztwór do wstrzykiwań we wstrzykiwaczu). **Kategoria dostępności:** Rpz - lek wydawany na receptę. Leki dostępne w ramach programu lekowego (cz. B). Aktualny wykaz refundowanych leków, środków medycznych specjalnego przeznaczenia żywieniowego oraz wyrobów medycznych wraz z wysokością dopłaty świadczeniobiorców dostępny jest na stronie <https://www.gov.pl/web/zdrowie>. 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.

Riximyo 100 mg koncentrat do sporządzenia roztworu do infuzji/ Riximyo 500 mg koncentrat do sporządzenia roztworu do infuzji. Skład: Riximyo 100 mg: Każda 10 ml fiolka zawiera 100 mg rytuksymabu i 52,6 mg sodu. Riximyo 500 mg: Każda 50 ml fiolka zawiera 500 mg rytuksymabu i 263,2 mg sodu. **Wskazania:** Lek stosuje się u dorosłych. Chłoniaki nieziarnicze (NHL): leczenie wcześniej nieleczonych dorosłych chorych na nieziarnicze chłoniaki grudkowe w III-IV stopniu klinicznego zaawansowania w skojarzeniu z chemioterapią. Lek jest wskazany w leczeniu podtrzymującym dorosłych chorych na nieziarnicze chłoniaki grudkowe, u których uzyskano odpowiedź na leczenie indukcyjne. W monoterapii lek jest wskazany w leczeniu dorosłych chorych na nieziarnicze chłoniaki grudkowe w III-IV stopniu klinicznego zaawansowania w przypadku oporności na chemioterapię lub w przypadku drugiego lub kolejnego nawrotu chorobypo chemioterapii. Lek jest wskazany w leczeniu dorosłych chorych na chłoniaki nieziarnicze rozlane z dużych komórek B, z dodatnim antygenem CD20, w skojarzeniu z chemioterapią wg schematu CHOP (cyklofosamid, doksorubicyna, winkrystyna, prednizolon). W skojarzeniu z chemioterapią wskazany jest w leczeniu wcześniej nieleczonych pacjentów pediatrycznych (≥ 6 mies. do < 18 lat) z zaawansowanymi chłoniakami z antygenem CD20+, w tym: chłoniakami rozlanymi z dużych komórek B, chłoniakiem Burkitta/białaczką typu Burkitta lub chłoniakiem przypominającym chłoniak Burkitta. Przewlekła białaczka limfocytowa (PBL): lek w skojarzeniu z chemioterapią jest wskazany u chorych z przewlekłą białaczką limfocytową w leczeniu wcześniej nieleczonych chorych oraz u chorych opornych na leczenie lub z nawrotem choroby. Są ograniczone dane dotyczące skuteczności i bezpieczeństwa u pacjentów uprzednio leczonych przeciwciałami monoklonalnymi, w tym rytuksymabem, lub u pacjentów wcześniej opornych na leczenie rytuksymabem w skojarzeniu z chemioterapią. Reumatoidalne zapalenie stawów (RZS): Riximyo w skojarzeniu z metotreksatem jest wskazany do stosowania w leczeniu dorosłych pacjentów z ciężkim, aktywnym reumatoidalnym zapaleniem stawów, u których stwierdzono niewystarczającą odpowiedź na leczenie lub nietolerancję innych leków modyfikujących proces zapalny (ang. DMARD), w tym jednego lub kilku inhibitorów czynnika martwicy nowotworów (ang. TNF). Wykazano, że podawanie rytuksymabu w skojarzeniu z metotreksatem wywiera, potwierdzony w ocenie radiologicznej, hamujący wpływ na postęp uszkodzenia stawów oraz poprawia sprawność fizyczną. Ziarniniakowatość z zapaleniem naczyń i mikroskopowe zapalenie naczyń: lek w skojarzeniu z glikokortykosteroidami jest wskazany w leczeniu dorosłych pacjentów z ciężką, aktywną ziarniniakowatością z zapaleniem naczyń (Wegenera) (GPA) i mikroskopowym zapaleniem naczyń (MPA). W skojarzeniu z glikokortykosteroidami jest wskazany do indukcji remisji u dzieci i młodzieży (w wieku od ≥ 2 do < 18 lat) z ciężką, aktywną GPA (Wegenera) i MPA. Pęcherzyca zwykła: leczenie pacjentów z pęcherzycą zwykłą (PV) o nasileniu umiarkowanym do ciężkiego. **Dawkowanie:** Lek podawać pod ścisłym nadzorem doświadczonego lekarza, ze stałym dostępem sprzętu/leków do resuscytacji. Premedykacja i profilaktyka: Przed każdym podaniem leku podać premedykację (lek przeciwgorączkowy i przeciwhistaminowy, np. paracetamol i difenhydramina). U dorosłych chorych na NHL lub PBL, którzy nie otrzymują leku w skojarzeniu z chemioterapią zawierającą glikokortykosteroid, rozważyć premedykację z glikokortykosteroidem. U pacjentów pediatrycznych z NHL podać premedykację z paracetamolem i lekiem antyhistaminowym H1 (difenhydramina lub równoważny) na 30-60 min. przed rozpoczęciem wlewu leku Riximyo. Ponadto należy podać prednizon zgodnie ze wskazaniami zawartymi w ChPL. U pacjentów z PBL zaleca się profilaktykę w celu zmniejszenia ryzyka zespołu rozpadu guza: odpowiednie nawodnienie i urykostatyki na 48 h przed rozpoczęciem terapii. Pacjentom z PBL z liczbą limfocytów $> 25 \times 10^9/l$ należy podać 100 mg prednizonu/prednizolonu *iv.* tuż przed infuzją Riximyo, aby zmniejszyć szybkość rozwoju/nasilenie ostrych reakcji związanych z infuzją i/lub zespołu uwalniania cytokin. U chorych na RZS, GPA lub MPA lub pęcherzycę zwykłą, na 30 min przed każdą infuzją podać *iv.* 100 mg metyloprednizolonu w celu zmniejszenia częstości i nasilenia reakcji na wlew. U chorych na GPA i MPA przez 1-3 dni przed 1. wlewem należy podać *iv.* 1000 mg/dobę metyloprednizolonu (ostatnią dawkę można podać w dniu pierwszego wlewu). W czasie i po 4-tyg. leczeniu indukcyjnym Riximyo należy podawać *po.* 1 mg/kg/dobę prednizonu (nie przekraczać 80 mg/dobę, a dawkę stopniowo zmniejszać w zależności od stanu klinicznego pacjenta). U pacjentów z GPA/MPA lub PV należy stosować profilaktykę przeciw pneumocystozie w trakcie i po zakończeniu leczenia Riximyo. **Dzieci i młodzież:** U dzieci i młodzieży z GPA lub MPA przed pierwszą infuzją Riximyo należy dożylnie podać metyloprednizon w trzech dawkach dobowych wynoszących 30 mg/kg mc./dobę (nie stosować dawki większej niż 1 g/dobę)

w celu leczenia ciężkich objawów zapalenia naczyń. Przed pierwszą infuzją Riximyo można dożylnie podać maksymalnie trzy dodatkowe dożylne dawki dobowe metyloprednizolonu wynoszące 30 mg/kg mc./dobę. Po zakończeniu podawania *iv.* metyloprednizolonu podać p.o. prednizon w dawce 1 mg/kg mc./dobę (w dawce nie większej niż 60 mg/dobę), a następnie zmniejszyć tę dawkę tak szybko, jak to możliwe z uwzględnieniem potrzeb klinicznych. U dzieci i młodzieży z GPA lub MPA podczas leczenia Riximyo zaleca się profilaktykę pneumocystozy (PJP), stosownie do okoliczności. Dawkowanie Chłoniaki niezłośliwe: (*) grudkowe: Terapia skojarzona: w skojarzeniu z chemioterapią w leczeniu indukcyjnym chorych wcześniej nieleczonych lub chorych w fazie nawrotu lub z opornością na leczenie: 375 mg/m² na cykl do 8 cykli. Lek podawać 1. dnia każdego cyklu po *iv.* podaniu glikokortykosteroidu (składnik chemioterapii). Leczenie podtrzymujące: chorzy wcześniej nieleczeni: chorzy, u których uzyskano odpowiedź na leczenie indukcyjne: 375 mg/m² raz na 2 miesiące (początek po 2 miesiącach od podania ostatniej dawki leczenia indukcyjnego) do czasu progresji choroby lub maks. do 2 lat (w sumie 12 infuzji). Chorzy w fazie nawrotu lub oporności na leczenie: chorzy, u których uzyskano odpowiedź na leczenie indukcyjne: 375 mg/m² raz na 3 miesiące (początek po 3 miesiącach od podania ostatniej dawki leczenia indukcyjnego) do czasu progresji choroby lub maks. do 2 lat (w sumie 8 infuzji). Monoterapia: chorzy w fazie nawrotu lub oporności na leczenie: w leczeniu indukcyjnym dorosłych w III-IV stopniu klinicznego zaawansowania w przypadku oporności na chemioterapię lub w przypadku 2. lub kolejnego nawrotu choroby po chemioterapii: 375 mg/m² w infuzji *iv.* raz w tygodniu przez 4 tygodnie. Powtórne leczenie u chorych na chłoniaki niezłośliwe, u których uzyskano odpowiedź na leczenie Riximyo w monoterapii, w fazie nawrotu lub oporności na leczenie: 375 mg/m² w infuzji *iv.* raz w tygodniu przez 4 tygodnie. (*) rozlane z dużych komórek B u dorosłych: Riximyo stosować w skojarzeniu z chemioterapią wg schematu CHOP. Zalecana dawka: 375 mg/m² w 1. dniu każdego cyklu przez 8 cykli, po uprzednim podaniu *iv.* glikokortykoidu (składnik CHOP). Nie ustalono bezpieczeństwa i skuteczności rytuksymabu w skojarzeniu z innymi schematami chemioterapii w leczeniu tych chłoniaków. W trakcie leczenia nie zaleca się zmniejszania dawek Riximyo. Jeśli lek stosowany jest z chemioterapią, zmniejszać dawki chemioterapeutyków zgodnie ze standardami. PBL: zalecana jest profilaktyka (nawodnienie i urykostatyki na 48 h przed rozpoczęciem terapii), w celu zmniejszenia ryzyka zespołu rozpadu guza. Pacjenci z liczbą limfocytów >25×10⁹/l: 100 mg prednizonu/prednizolonu *iv.* tuż przed infuzją Riximyo (zmniejszenie szybkości rozwoju i ciężkości ostrych reakcji związanych z infuzją i/lub zespołu uwalniania kinin). Leczenie w skojarzeniu z chemioterapią u chorych wcześniej nieleczonych lub opornych na leczenie lub z nawrotem choroby: 375 mg/m² w 0. dniu 1. cyklu terapii, a następnie 500 mg/m² w 1. dniu każdego cyklu (w sumie 6 cykli). Chemioterapię należy podawać po infuzji Riximyo. RZS: Cykl leczenia składa się z dwóch infuzji dożylnych po 1000 mg. Zalecana dawka leku wynosi 1000 mg w infuzji dożylnej i po dwóch tygodniach ponownie 1000 mg w infuzji dożylnej. Decyzję o podaniu kolejnego cyklu należy podjąć 24 tyg. po podaniu poprzedniego. Kolejny cykl powinien być podany, jeśli aktywność choroby utrzymuje się, w przeciwnym razie kolejny cykl należy opóźnić do powrotu aktywności choroby. Odpowiedź kliniczna jest osiągnięta zwykle w ciągu 16 do 24 tyg. pierwszego cyklu leczenia. Kontynuację leczenia należy starannie rozważyć u pacjentów, u których nie ma korzyści z leczenia w ciągu tego czasu. GPA i MPA: Indukcja remisji u dorosłych: 375 mg/m² w infuzji *iv.* raz w tygodniu przez 4 tygodnie (w sumie 4 wlewy). Leczenie podtrzymujące u dorosłych: po indukcji remisji w wyniku stosowania Riximyo leczenie podtrzymujące rozpoczynać nie wcześniej niż 16 tygodni po ostatnim wlewie rytuksymabu. Po indukcji remisji w wyniku stosowania innych standardowych leków immunosupresyjnych, leczenie podtrzymujące Riximyo należy rozpoczynać podczas 4-tygodniowego okresu po remisji choroby. Riximyo podawać w 2 wlewach *iv.* po 500 mg co 2 tygodnie, następnie podaje się wlew *iv.* 500 mg co 6 miesięcy. Riximyo podawać przez ≥24 miesiące po osiągnięciu remisji (brak klinicznych objawów). Pacjenci z większym ryzykiem nawrotu: należy rozważyć dłuższe (do 5 lat) leczenie podtrzymujące Riximyo. PV: 1000 mg w infuzji *iv.*, a po 2 tygodniach druga dawka 1000 mg w infuzji *iv.* w skojarzeniu z glikokortykoidami w malejących dawkach. Leczenie podtrzymujące: po 500 mg w miesiącach 12. i 18., następnie co 6 miesięcy jeśli potrzeba, na podstawie oceny klinicznej. Leczenie nawrotu: można podać 1000 mg *iv.*. Należy rozważyć wznowienie podawania glikokortykoidu lub zwiększenie jego dawki. Kolejne infuzje można podawać nie wcześniej niż 16 tygodni po ostatnim wlewie. Dzieci i młodzież: NHL: u pacjentów w wieku od ≥ 6 miesięcy do < 18 lat z wcześniej nieleczonymi zaawansowanymi chłoniakami DLBCL/BL/BAL/BLL z CD20+ lek stosować w skojarzeniu

z chemioterapią układową wg protokołu Lymphome Malin B (LMB). Zalecana dawka leku wynosi 375 mg/m² pc. *iv*. Leku nie podawać pacjentom pediatrycznym w wieku od urodzenia do < 6 miesięcy z chłoniakami rozlanymi z dużych komórek B z antygenem CD20+. GPA i MPA: Zalecana dawka produktu Riximyo do indukcji remisji w leczeniu dzieci i młodzieży z ciężką, aktywną GPA lub MPA wynosi 375 mg/m² pc. w infuzji *iv*. raz na tydzień przez 4 tygodnie. Dalsze informacje dotyczące dawkowania u pacjentów pediatrycznych – patrz ChPL. Metoda podania: podanie dożylnie w infuzji *iv*. przez przeznaczoną do tego celu linię infuzyjną. Nie podawać w postaci dożylnego wstrzyknięcia lub bolusa. Kontrolować, czy u pacjenta nie występuje zespół uwolnienia cytokin. Jeśli wystąpią poważne reakcje, głównie ciężka duszność, skurcz oskrzeli lub hipoksja, natychmiast przerwać infuzję. U pacjentów z chłoniakami nieziarniczymi ocenić występowanie zespołu lizy guza na podstawie badań laboratoryjnych i wykonać RTG klatki piersiowej w celu oceny nacieków płucnych. U wszystkich pacjentów nie wznowiać wlewu przed całkowitym ustąpieniem wszystkich objawów, normalizacją wyników badań laboratoryjnych i zmian w RTG. Po tym czasie wlewy można wstępnie wznowić z szybkością do 1/2 poprzednio zastosowanej. Jeśli wystąpią takie same działania niepożądane, rozważyć indywidualnie przerwanie leczenia. Łagodne/umiarkowane działania niepożądane zwykle odpowiadają na zmniejszenie szybkości wlewu. Można ją zwiększyć po złagodzeniu objawów. Pierwsze podanie: wstępna szybkość infuzji: 50 mg/h; po pierwszych 30 min. szybkość można zwiększać stopniowo o 50 mg/h co 30 min. do maks. 400 mg/h. Kolejne podania: kolejne dawki można podawać z szybkością początkową 100 mg/h i zwiększać co 30 min. o 100 mg/h do szybkości maksymalnej 400 mg/h. Pacjenci pediatryczni: Pierwsze podanie: Zalecana prędkość początkowa: 0,5 mg/kg/godz. (maks. 50 mg/godz.); można ją zwiększać o 0,5 mg/kg/godz. co 30 minut, jeżeli u pacjenta nie wystąpią reakcje nadwrażliwości ani reakcje na wlew, do maks. prędkości 400 mg/godz. Kolejne podania: można podawać z prędkością początkową wlewu dożylnego 1 mg/kg/godz. (maks. 50 mg/godz.) i zwiększać o 1 mg/kg/godz. co kolejne 30 min do prędkości maks. 400 mg/godz. Tylko RZS: Alternatywny schemat podawania kolejnych wlewów: Jeżeli u pacjenta podczas pierwszego lub kolejnych wlewów leku w dawce 1000 mg, wcześniej stosowanych zgodnie ze standardowym schematem, nie obserwowano ciężkich, zależnych od wlewu zdarzeń niepożądanych, to drugi i kolejne wlewy mogą być podawane z większą szybkością, przy tym samym stężeniu roztworu leku (4 mg/ml w 250 ml). Początkowa prędkość: 250 mg/godz. przez pierwsze 30 min., następnie 600 mg/godz. przez 90 min. W przypadku dobrej tolerancji ten sposób może być stosowany w kolejnych wlewach i cyklach. U pacjentów z chorobą układu sercowo-naczyniowego, w tym z zaburzeniami rytmu serca lub z ciężkimi reakcjami związanymi z wlewem leku biologicznego, nie należy stosować większej szybkości wlewu. **Przeciwwskazania**: Nadwrażliwość na substancję czynną, białka mysie lub substancje pomocnicze. Czynne, ciężkie zakażenia. Stan silnie obniżonej odporności. Dodatkowo RZS, GPA, MPA, PV: Ciężka niewydolność serca (klasy IV wg NYHA lub ciężka niekontrolowana choroba serca. **Ostrzeżenia i środki ostrożności**: należy czytelnie zapisać nazwę i numer serii podawanego produktu. PML: W przypadku każdej infuzji wszyscy pacjenci z RZS, GPA, MPA lub PV powinni otrzymać Kartę Ostrzegawczą dla Pacjenta mówiącą o zwiększonym ryzyku zakażeń, w tym PML. U pacjentów leczonych rytuksymabem bardzo rzadko zgłaszano przypadki PML zakończone zgonem. Trzeba regularnie kontrolować wystąpienie nowych/nasilających się objawów neurologicznych lub objawów wskazujących na PML. W razie podejrzenia PML natychmiast odstawić Riximyo do czasu wykluczenia rozpoznania. Należy rozważyć konsultację neurologiczną. W razie wątpliwości diagnostycznych wykonać MRI z kontrastem, badanie płynu mózgowo-rdzeniowego w celu określenia DNA wirusa JC i powtórna ocenę neurologiczną. U pacjentów z objawami PML konieczne jest trwałe odstawienie Riximyo. NHL i PBL: stosowanie rytuksymabu może wiązać się z występowaniem reakcji związanych z wlewem, w wyniku procesu uwalniania cytokin i/lub innych mediatorów chemicznych. Zgłaszano ciężkie, prowadzące do zgonu reakcje na wlew, występujące od 30 min. do 2 h od rozpoczęcia pierwszego wlewu *iv*. rytuksymabu. (zdarzenia płucne, szybki rozpad guza i cechy zespołu rozpadu guza, gorączka, dreszcze, sztywność mięśni, hipotonia, pokrzywka, obrzęk naczynioruchowy i inne). Objawy ciężkiego zespołu uwalniania cytokin: nasilona duszność, często ze skurczem oskrzeli i niedotlenieniem, z gorączką, dreszczami, sztywnością mięśni, pokrzywką i obrzękiem naczynioruchowym. Może wystąpić: hiperurykemia, hiperkaliemia, hipokalcemia, hiperfosfatemia, ostra niewydolność nerek, podwyższona aktywność LDH, ostra niewydolność oddechowa (śródmiaśszowe nacieki płucne lub obrzęk, widoczne na zdjęciu RTG klatki piersiowej) i zgon. Zespół ten najczęściej

występuje podczas pierwszej lub dwóch pierwszych godzin od rozpoczęcia 1. infuzji. Pacjenci z niewydolnością oddechową w wywiadzie lub z naciekiem płuc spowodowanym przez nowotwór są szczególnie narażeni na powikłania. U pacjentów z ciężkim zespołem uwalniania cytokin natychmiast przerwać infuzję i wdrożyć leczenie objawowe. Wszystkich pacjentów należy obserwować do czasu ustąpienia/wykluczenia zespołu rozpadu guza i nacieku płucnego. Pacjentów z dużą masą guza lub z dużą liczbą ($\geq 25 \times 10^9/l$) krążących komórek nowotworowych, którzy są szczególnie narażeni na wystąpienie ciężkiej postaci zespołu uwalniania cytokin, należy leczyć ostrożnie i obserwować podczas pierwszej infuzji *iv.* Należy rozważyć u nich zmniejszenie szybkości pierwszej infuzji lub podział dawki na 2 dni w 1. cyklu i w każdym kolejnym cyklu, jeśli liczba limfocytów wciąż wynosi $> 25 \times 10^9/l$. Po *iv.* podaniu produktów białkowych obserwowano reakcje anafilaktyczne lub inne reakcje nadwrażliwości. Typowe reakcje nadwrażliwości występują zwykle w pierwszych minutach po rozpoczęciu infuzji. Leki stosowane w ich leczeniu, np. adrenalina, leki przeciwhistaminowe i glikokortykoidy, powinny być dostępne do natychmiastowego użycia w razie reakcji alergicznej. Objawy reakcji anafilaktycznej mogą wydawać się podobne do objawów zespołu uwalniania cytokin. Reakcje przypisywane nadwrażliwości były zgłaszane rzadziej niż reakcje przypisywane uwalnianiu cytokin. Pozostałe reakcje: zawał mięśnia sercowego, migotanie przedsionków, obrzęk płuc i ostra odwracalna małopłytkowość. Może wystąpić niedociśnienie, dlatego należy rozważyć odstawienie leków obniżających ciśnienie na 12 h przed wlewem Riximyo. *Zaburzenia ze strony serca:* rytuksymab wywoływał objawy dławicy piersiowej i zaburzenia rytmu serca (trzepotania, migotania przedsionków, objawy niewydolności krążenia i/lub zawału serca). Należy ściśle monitorować chorych z chorobą serca w wywiadzie oraz takich, którzy otrzymywali kardiotoxyczną chemioterapię. *Toksyczność hematologiczna:* należy zachować ostrożność u chorych z liczbą neutrofilów $< 1,5 \times 10^9/l$ i/lub liczbą płytek $< 75 \times 10^9/l$. Podczas leczenia należy kontrolować morfologię krwi, w tym liczbę neutrofilów i płytek krwi. *Zakażenia:* mogą wystąpić ciężkie infekcje, w tym zakończone zgonem. Nie stosować Riximyo u pacjentów z czynną, ciężką infekcją (np. gruźlica, sepsa i zakażenia oportunistyczne). Zachować szczególną ostrożność rozważając leczenie Riximyo u pacjentów z nawracającymi/przewlekłymi infekcjami i u pacjentów ze schorzeniami, które mogłyby ich predysponować do ciężkich infekcji. Zgłaszano reaktywację zakażenia WZW typu B, również piorunujące zapalenie wątroby zakończone zgonem. Leczenie rytuksymabem może również pogorszyć przebieg pierwotnego zapalenia wątroby typu B. U wszystkich pacjentów przed rozpoczęciem leczenia należy wykonać badania przesiewowe w kierunku WZW typu B (w tym testy w kierunku HBsAg i HBcAb) i ocenić inne markery zakażenia, zgodnie z lokalnymi zaleceniami. Pacjenci z aktywnym zapaleniem wątroby typu B nie powinni być leczeni Riximyo. Pacjentów z zakażeniem wirusem HBV (HBsAg i/lub HBcAb), przed rozpoczęciem leczenia rytuksymabem powinni skonsultować specjalista chorób zakaźnych. Opisywano bardzo rzadkie przypadki progresywnej wieloogniskowej leukoencefalopatii (PML) u pacjentów z NHL oraz PBL. Większość pacjentów otrzymywała rytuksymab w skojarzeniu z chemioterapią lub po przeszczepieniu hematopoetycznych komórek macierzystych. *Immunizacja:* u pacjentów z NHL oraz PBL nie są zalecane szczepionki zawierające żywe wirusy. Pacjenci leczeni Riximyo mogą otrzymywać szczepionki zabite, ale odpowiedź na nie może być obniżona. *Reakcje skórne:* zgłaszano ciężkie reakcje skórne, tj. zespół Lyella i zespół Stevensa-Johnsona, niektóre ze skutkiem śmiertelnym. W razie ich wystąpienia rytuksymab należy trwale odstawić.

GPA, MPA i PV: Stosowanie rytuksymabu nie jest zalecane u pacjentów z RZS nieleczonych uprzednio metotreksatem, ze względu na brak korzystnego stosunku ryzyka i korzyści takiego postępowania. Leczenie rytuksymabem wiąże się z występowaniem reakcji związanych z infuzją (IRR), które mogą się wiązać z uwalnianiem cytokin i (lub) innych mediatorów chemicznych. W okresie po wprowadzeniu do obrotu zgłaszano ciężkie, prowadzące do zgonu reakcje na wlew u pacjentów z reumatoidalnym zapaleniem stawów. U pacjentów z reumatoidalnym zapaleniem stawów większość zgłaszanych w trakcie badań klinicznych zdarzeń związanych z wlewem miało łagodne lub umiarkowane nasilenie. Najczęstszymi objawami były reakcje alergiczne takie jak: ból głowy, świąd, podrażnienie gardła, uderzenia gorąca, zaczerwienie, pokrzywka, nadciśnienie, gorączka. Na ogół odsetek pacjentów, u których występowały reakcje związane z wlewem był wyższy po pierwszym wlewie każdego cyklu w stosunku do drugiego wlewu. Częstość reakcji związanych z wlewem zmniejszała się w kolejnych cyklach leczenia (patrz punkt 4.8). Zgłaszane reakcje zwykle ustępowały po zmniejszeniu szybkości lub przerwaniu infuzji rytuksymabu i podaniu leków przeciwgorączkowych, przeciwhistaminowych oraz, czasami, w razie

konieczności, tlenu, dożylniej infuzji chlorku sodu roztworu do wstrzykiwań 9 mg/ml, lub leków rozszerzających oskrzela i glikokortykoidów. Należy ściśle monitorować pacjentów ze schorzeniami kardiologicznymi oraz pacjentów, u których wcześniej występowały działania niepożądane krążeniowo-płucne. W zależności od nasilenia reakcji na wlew i koniecznych interwencji, należy czasowo lub na stałe przerwać podawanie produktu Riximyo. W większości przypadków po całkowitym ustąpieniu objawów infuzję można zastosować ponownie z szybkością zmniejszoną o 50% (np. z 100 mg/godz. do 50 mg/godz.). Nie są dostępne dane na temat bezpieczeństwa rytuksymabu u pacjentów z umiarkowaną niewydolnością serca (klasy III wg NYHA) lub ciężką, niekontrolowaną chorobą układu sercowo-naczyniowego. U chorych leczonych rytuksymabem z wcześniej bezobjawową chorobą niedokrwienną serca dochodziło do występowania jej objawów oraz migotania i trzepotania przedsionków. Przed rozpoczęciem leczenia Riximyo u pacjentów z chorobami serca w wywiadzie oraz pacjentów z występującymi wcześniej działaniami niepożądanymi krążeniowo-płucnymi, należy rozważyć ryzyko powikłań krążeniowych związanych z infuzją. W trakcie infuzji rytuksymabu może występować niedociśnienie, dlatego należy rozważyć przerwanie stosowania leków hipotensyjnych na 12 h przed infuzją Riximyo. **Zaburzenia ze strony serca:** u pacjentów leczonych rytuksymabem występowały: dławica piersiowa, zaburzenia rytmu serca, tj. trzepotanie lub migotanie przedsionków, niewydolność serca i/lub zawał serca. Należy ściśle monitorować chorych z chorobą serca w wywiadzie. **Zakażenia:** u pacjentów leczonych rytuksymabem występuje zwiększone ryzyko zakażeń, w tym śmiertelnych. Leku nie podawać pacjentom z czynnymi ciężkimi zakażeniami (np. gruźlica, sepsa, zakażenia oportunistyczne) lub ze znacznym obniżeniem odporności (np. z bardzo niską liczbą limfocytów CD4 lub CD8). Należy zachować ostrożność, stosując rytuksymab u pacjentów z nawracającymi lub przewlekłymi zakażeniami w wywiadzie lub z chorobami podstawowymi, które mogą sprzyjać występowaniu ciężkich zakażeń np. hypogammaglobulinemia. Należy określić poziom immunoglobulin przed rozpoczęciem leczenia Riximyo. Pacjenci z objawami zakażenia po leczeniu Riximyo powinni być zbadani i odpowiednio leczeni. Przed podaniem kolejnego cyklu należy ocenić ryzyko zakażenia. U pacjentów leczonych rytuksymabem z powodu RZS lub chorób autoimmunizacyjnych, włącznie z układowym toczniem rumieniowatym i zapaleniem naczyń, zaobserwowano bardzo rzadko śmiertelne przypadki wieloogniskowej postępującej leukoencefalopatii (PML). **WZW typu B:** zgłaszano reaktywację zakażenia wirusem zapalenia wątroby typu B u pacjentów z RZS, GPA i MPA otrzymujących rytuksymab, w tym zakończonych zgonem. Badania przesiewowe w kierunku wirusowego zapalenia wątroby typu B – patrz wyżej: „NHL i PBL”. **Późna neutropenia:** przed każdym cyklem leczenia Riximyo i regularnie do 6 miesięcy po zakończeniu terapii oraz w przypadku wystąpienia objawów zakażenia, należy oznaczać liczbę neutrofili we krwi. **Reakcje skórne** – patrz wyżej: „NHL i PBL”. **Immunizacja:** należy sprawdzić, jakie szczepienia są konieczne u osób, u których rozważa się leczenie Riximyo, pacjenci powinni mieć w miarę możliwości wykonane wszystkie szczepienia zalecane w kalendarzu szczepień i należy postępować zgodnie z krajowymi wytycznymi dotyczącymi szczepień dorosłych przeciw chorobom zakaźnym. Szczepienia powinny być wykonane ≥ 4 tygodnie przed pierwszym podaniem Riximyo. Nie są zalecane szczepionki z żywymi wirusami podczas terapii Riximyo lub u pacjentów z obniżoną liczbą limfocytów B. Pacjenci leczeni Riximyo mogą otrzymywać szczepionki zabite, choć odpowiedź na szczepionki zabite może być mniejsza. Jeśli konieczne jest zastosowanie zabitych szczepionek, powinny być one podane do 4 tygodni przed podaniem kolejnej dawki rytuksymabu. **Współistniejące/sekwencyjne użycie innych DMARDs u pacjentów z reumatoidalnym zapaleniem stawów** Jednoczesne stosowanie produktu Riximyo i innych terapii przeciwreumatycznych nie rekomendowanych do leczenia reumatoidalnego zapalenia stawów, nie jest zalecane. **Nowotwory złośliwe:** immunomodulujące produkty lecznicze mogą nasilać ryzyko nowotworów złośliwych. Z dostępnych danych nie wynika zwiększone ryzyko wystąpienia nowotworów złośliwych po zastosowaniu rytuksymabu we wskazaniach autoimmunologicznych poza tym, które wynika z podstawowej choroby autoimmunologicznej. **Substancje pomocnicze:** Produkt leczniczy zawiera 2,3 mmol (lub 52,6 mg) sodu na fiolkę 10 ml i 11,5 mmol (lub 263,2 mg) sodu na fiolkę 50 ml co odpowiada 2,6% (fiolka 10 ml) i 13,2% (fiolka 50 ml) zalecanej przez WHO maksymalnej 2 g dobowej dawki sodu u osób dorosłych. **Działania niepożądane: Polekowe działania niepożądane rejestrowane w badaniach klinicznych lub badaniach porejestacyjnych u pacjentów z NHL i PBL** Bardzo często: zakażenia bakteryjne, zakażenia wirusowe, zapalenie oskrzeli, neutropenia, leukopenia, neutropenia z gorączką, trombocytopenia, działania niepożądane związane z

wlewem, obrzęk naczyniowo-ruchowy, nudności, świąd, wysypka, łysienie, gorączka, dreszcze, osłabienie, ból głowy, obniżony poziom IgG. *Często*: posocznica, zapalenie płuc, infekcje z gorączką, półpasiec, zakażenia układu oddechowego, zakażenia grzybicze, zakażenia o nieznannej etiologii, ostre zapalenie oskrzeli, zapalenie zatok przynosowych, wirusowe zapalenie wątroby typu B, niedokrwistość, niedokrwistość plastyczna, granulocytopenia, nadwrażliwość, hiperglikemia, zmniejszenie masy ciała, obrzęk obwodowy, obrzęk twarzy, zwiększenie LDH, hipokalcemia, parestezje, osłabienie czucia, pobudzenie, bezsenność, rozszerzenie naczyń, zawroty głowy, niepokój, zaburzenia łzawienia, zapalenie spojówek, szumy uszne, ból ucha, zawał serca, arytmia, migotanie przedsionków, tachykardia, zaburzenia serca, nadciśnienie, hipotonia ortostatyczna, niskie ciśnienie, skurcz oskrzeli, choroby układu oddechowego, ból w klatce piersiowej, duszność, wzmożony kaszel, nieżyt nosa, wymioty, biegunka, ból brzucha, zaburzenia połykania, zapalenie jamy ustnej, zaparcia, dyspepsja, jadłowstręt, podrażnienie gardła, pokrzywka, potliwość, poty nocne, choroby skóry, wzmożone napięcie mięśniowe, bóle mięśniowe, bóle stawów, ból pleców, ból szyi, ból, ból w obrębie guza, zaczerwienienie, złe samopoczucie, zespół przeziębienia, zmęczenie, dreszcze, niewydolność wielonarządowa. *Niezbędnie często*: zaburzenia krzepnięcia, niedokrwistość aplastyczna, niedokrwistość hemolityczna, limfadenopatia, depresja, nerwowość, zaburzenia smaku, niewydolność lewokomorowa, częstoskurcz nadkomorowy, częstoskurcz komorowy, dławica piersiowa, niedokrwienie mięśnia serca, bradykardia, astma, zarostowe zapalenie oskrzelików, zaburzenia płucne, hipoksja, powiększenie obwodu brzucha, ból w miejscu wkłucia. *Rzadko*: poważne infekcje wirusowe zakażenia wywołane *Pneumocystis jirovecii*, anafilaksja, ciężkie zaburzenia serca, śródmiąższowa choroba płuc. *Bardzo rzadko*: PML, przemijające podwyższenie poziomu IgM w surowicy, zespół lizy guza, zespół uwolnienia cytokin, choroba posurowicza, neuropatia obwodowa, porażenie nerwu twarzowego, ciężka utrata widzenia, niewydolność serca, zapalenie naczyń (głównie skórnych), leukocytoklastyczne zapalenie naczyń, niewydolność oddechowa, perforacja żołądka lub jelit, poważne reakcje skórne o typie pęcherzowym, zespół Stevensa-Johnsona, martwica toksyczno-rozplywna naskórka (zespół Lyella), niewydolność nerek. *Częstość nieznana*: późna neutropenia, związana z wlewem ostra odwracalna małopłytkowość, neuropatia nerwów czaszkowych, utrata innych zmysłów, utrata słuchu, nacieki płucne. ***Działania niepożądane, zgłaszane podczas badań klinicznych lub po wprowadzeniu do obrotu, występujące u pacjentów z RZS***: *Bardzo często*: zakażenie górnych dróg oddechowych, zakażenie układu moczowego; reakcje związane z wlewem dożylnym⁴ (nadciśnienie tętnicze, mdłości, zaczerwienienie, gorączka, świąd pokrzywka, podrażnienie gardła, uderzenia gorąca, niedociśnienie, katar, dreszcze, tachykardia, zmęczenie, ból ustnej części gardła, obrzęki obwodowe, rumień); ból głowy, zmniejszone stężenie immunoglobulin IgM. *Często*: zapalenie oskrzeli, zapalenie zatok, nieżyt żołądkowo-jelitowy, grzybica stóp, neutropenia, hipercholesterolemia, depresja, lęk, parestezje, migrena, zawroty głowy, rwa kulszowa, niestrawność, biegunka, refluks żołądkowo-jelitowy, owrzodzenie jamy ustnej, ból w nadbrzuszu, łysienie, bóle stawów / bóle mięśniowo-kostne, choroba zwyrodnieniowa stawów, zapalenie kaletki, zmniejszone stężenie immunoglobulin IgG. *Niezbędnie często*: reakcje związane z wlewem dożylnym (obrzęk uogólniony, skurcz oskrzeli, sapanie, obrzęk krtani, obrzęk angioneurotyczny, uogólniony świąd, anafilaksja, reakcja rzekomoanafilaktyczna). *Rzadko*: późna neutropenia, dławica piersiowa, migotanie przedsionków, niewydolność serca, zawał mięśnia sercowego. *Bardzo rzadko*: PML, reaktywacja wirusowego zapalenia wątroby typu B, reakcja podobna do choroby posurowiczej, trzepotanie przedsionków, toksyczna nekroliza naskórka (zespół Lyella), zespół Stevensa-Johnsona. *Częstość nieznana*: ciężkie zakażenia wirusowe. ***Działania niepożądane występujące u ≥ 5% dorosłych pacjentów otrzymujących rytuksymab w Badaniu GPA/MPA 1 lub podczas obserwacji po wprowadzeniu do obrotu***. Zakażenie układu moczowego – częstość 7%, zapalenie oskrzeli – częstość 5%, półpasiec – częstość 5%, zapalenie nosa i gardła – 5%, ciężkie zakażenie wirusowe – częstość nieznana, małopłytkowość – częstość 7%, zespół uwolnienia cytokin – częstość 5%, hiperkaliemia – częstość 5%, bezsenność – częstość 14%, zawroty głowy – częstość 10%, drżenia – częstość 10%, nadciśnienie – częstość 12%, zaczerwienienie – częstość 5%, kaszel – częstość 12%, duszność – częstość 11%, krwawienie z nosa – częstość 11%, nieżyt nosa – częstość 6%, biegunka – częstość 18%, niestrawność – częstość 6%, zaparcie – częstość 5%, trądzik – częstość 7%, kurcze mięśni – częstość 18%, bóle stawów – częstość 15%, ból pleców – częstość 10%, osłabienie mięśni – częstość 5%, bóle mięśniowo-szkieletowe – częstość 5%, ból kończyn – częstość 5%, obrzęk obwodowy – częstość 16%, obniżone stężenie hemoglobiny – częstość 6%. ***Działania niepożądane występujące u ≥ 5% dorosłych pacjentów***

otrzymujących rytuksymab w Badaniu GPA/MPA 2, oraz występujące z większą częstością niż w grupie otrzymującej komparator lub podczas obserwacji po wprowadzeniu do obrotu. Zapalenie oskrzeli – częstość 14%, nieżyt nosa – częstość 5%, ciężkie zakażenie wirusowe – częstość nieznana, duszność – częstość 9%, biegunka – częstość 7%, gorączka – częstość 9%, choroba grypopodobna – częstość 5%, obrzęk obwodowy – częstość 5%, reakcje związane z wlewem – częstość 12%. **Działania niepożądane u pacjentów z PV leczonych rytuksymabem, występujące w Badaniu PV 1 oraz Badaniu PV 2 lub podczas obserwacji po wprowadzeniu do obrotu.** *Bardzo często:* zakażenie górnych dróg oddechowych, przewlekłe zaburzenie depresyjne, ból głowy, łysienie, reakcje związane z wlewem. *Często:* Zakażenie wirusem opryszczki, półpasiec, opryszczka jamy ustnej, zapalenie spojówek, zapalenie nosogardzieli, kandydoza jamy ustnej, zakażenie układu moczowego, brodawczak skóry, depresja wielka, drażliwość, zawroty głowy, tachykardia, ból w górnej części brzucha, świąd, pokrzywka, zaburzenia skóry, ból mięśniowo-szkieletowy, ból stawów, ból pleców, uczucie zmęczenia, osłabienie, gorączka. *Częstość nieznana:* ciężkie zakażenie wirusowe. Pełny wykaz i opis działań niepożądanych, patrz ChPL. Działania niepożądane można zgłaszać do Departamentu Monitorowania Niepożądanych Działań Produktów Leczniczych URPŁ: Al. Jerozolimskie 181C, 02-222 Warszawa tel.: + 48 22 49 21 301/faks: + 48 22 49 21 309/strona internetowa: <https://smz.ezdrowie.gov.pl> lub do podmiotu odpowiedzialnego. Szczegółowa informacja o leku jest dostępna na stronie internetowej EMA <http://www.ema.europa.eu/>. **Pozwolenie Komisji Europejskiej:** EU/1/17/1184/001-002 (Riximyo 100 mg), EU/1/17/1184/003-004 (Riximyo 500 mg). **Kategoria dostępności:** Rpz - Produkt leczniczy wydawany z przepisu lekarza do zastrzeżonego stosowania. Aktualny wykaz refundowanych leków, środków medycznych specjalnego przeznaczenia żywieniowego oraz wyrobów medycznych wraz z wysokością dopłaty świadczeniobiorców dostępny jest na stronie <https://www.gov.pl/web/zdrowie>. **Podmiot odpowiedzialny:** Sandoz GmbH, Biochemiestr. 10, 6250 Kundl, Austria. Pełna informacja o leku dostępna na życzenie w Sandoz Polska Sp. z o.o., Domaniewska 50 C, 02-672 Warszawa, tel. 22 209 70 00, faks + 48 22 209 70 01, 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 u których występowała nietolerancja czy też przeciwwskazania do takich sposobów leczenia. Infliksymab badano wyłącznie w skojarzeniu ze standardowym leczeniem immunosupresyjnym. Wrzodziejące 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. Zeszytniające 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. Łuszczyca: 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 rozpoczynać 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 po dostosowaniu 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 dodatkowe 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 dodatkowe 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 dodatkowe 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 dodatkowe 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 dodatkowe 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 przemijającym 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. Czynniki 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 *gruźlicy*, 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. *Gruźlica:* U osób leczonych infliksymabem notowano czynną gruźlicę (na ogół gruźlica z lokalizacją pozapłucną lub gruźlica prosówkowa). Przed rozpoczęciem leczenia każdego pacjenta trzeba zbadać, czy nie ma czynnej lub utajonej gruźlicy, przeprowadzić wywiad (przebycie gruźlicy lub kontakty z osobami chorymi na gruźlicę, 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 Karcie Przypominającej dla pacjenta. Możliwy jest fałszywie ujemny wynik próby tuberkulinowej, zwłaszcza u osób ciężko chorych lub z obniżoną odpornością. W razie zdiagnozowania czynnej gruźlicy leku nie można zastosować, a w razie podejrzenia utajonej gruźlicy należy to skonsultować ze specjalistą w leczeniu gruźlicy. W razie zdiagnozowania utajonej gruźlicy przed rozpoczęciem stosowania leku Zessly należy podjąć profilaktyczne leczenie przeciwgruźlicze. U pacjentów z kilkoma czynnikami ryzyka gruźlicy lub poważnym czynnikiem ryzyka gruźlicy i ujemnym testem w kierunku gruźlicy utajonej należy rozważyć leczenie przeciwgruźlicze 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 gruźlicy utajonej i po jego zakończeniu. Jeśli w trakcie stosowania leku Zessly wystąpią objawy wskazujące na gruźlicę (uporczywy kaszel, wyniszczenie/utrata masy ciała, stany 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 przeciwrzybicze leczenie empiryczne razem z badaniami diagnostycznymi, z uwzględnieniem ryzyka ciężkiej infekcji grzybiczej i ryzyka leczenia przeciwrzybiczego. U osób, które mieszkają/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 wznova wzv 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 wzv typu B. Wymagających stosowania leku Zessly nosicieli 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 przeciwwirusowymi razem z anty-TNF w celu zahamowania wznovy HBV. W razie wznovy wzv typu B Zessly należy odstawić i rozpocząć skuteczne leczenie przeciwwirusowe 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 anakinrą wiązało się z ciężkimi zakażeniami i neutropenią bez zwiększenia skuteczności. Nie zaleca się kojarzenia leku Zessly z anakinrą. 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 rozsianego zakażenia prątkami *Bacillus Calmette-Guérin* (BCG) po podaniu szczepionki BCG po porodzie. Po porodzie zaleca się ≥ 12 -miesięczną przerwę przed podaniem szczepionek zawierających żywe drobnoustroje niemowlętom narażonym w okresie życia płodowego na infliksymab. Jeżeli stężenia infliksymabu w surowicy u niemowlęcia są niewykrywalne lub infliksymab podawano wyłącznie w pierwszym tryestrze ciąży, można rozważyć podanie szczepionki zawierającej żywe drobnoustroje we wcześniejszym terminie, jeśli istnieje wyraźna korzyść kliniczna ze szczepienia. Nie zaleca się podawania szczepionki zawierającej żywe drobnoustroje niemowlęciu karmionemu piersią w czasie, gdy matka przyjmuje infliksymab, chyba że stężenia infliksymabu w surowicy u niemowlęcia są niewykrywalne. 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 rozsianych. Względny niedobór TNF_{α} wywołany leczeniem anty-TNF może spowodować uruchomienie zjawisk autoimmunizacyjnych. W razie objawów

wskazujących na zespół toczeniopodobny 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 wyjściowe ryzyko zachorowania na chłoniaka lub białaczkę. U leczonych infliksymabem pacjentów (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 łuszczycą, 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 nasilania się istniejących objawów niewydolności serca lek należy odstawić. U osób przyjmujących infliksymab notowano niedokrwistość aplastyczną, leukopenię, neutropenię i trombocytopenię. W razie objawów wskazujących na dyskrazję (np. utrzymująca się gorączka, powstawanie siniaków, krwawienie, błądź) 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 włóknijące zwężenie jelita, które może wymagać leczenia chirurgicznego. Brak dowodu, że infliksymab pogarsza lub wywołuje włóknijące zwężenie jelita. Podeszły 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:** *Bardzo często:* zakażenia wirusowe (np.

grypa, zakażenia wirusem herpes); ból głowy; zakażenia górnych dróg oddechowych, zapalenie zatok; bóle 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, kołatania serca; niedociśnienie, nadciśnienie tętnicze, siniaki, uderzenia gorąca, zaczerwienienie twarzy; zakażenia dolnych dróg oddechowych (np. zapalenie oskrzeli, zapalenie płuc), duszność, krwawienie z nosa; krwotoki żołądkowo-jelitowe, biegunka, dyspepsja, refluks żołądkowo-przelykowy, zaparcie; zaburzenia czynności wątroby, zwiększenie aktywności aminotransferaz; nowe zachorowania lub zaostrzenie łuszczycy, w tym łuszczycy krostkowa (pierwotnie dłoni i stóp), pokrzywka, wysypka, świąd, nadmierne pocenie, sucha skóra, grzybica skóry, wyprysk, łysienie; bóle stawów, bóle mięśni, ból pleców; zakażenie układu moczowego; ból w klatce piersiowej, zmęczenie, gorączka, reakcje w miejscu podania, dreszcze, obrzęk. *Niezbędnie często*: gruźlica, zakażenia grzybicze (np. kandydoza, grzybica paznokci); małopłytkowość, limfopenia, limfocytoza; reakcje anafilaktyczne, zespół toczniopodobny, choroba posurowicza, dyslipidemia, objawy przypominające chorobę posurowiczą; amnezja, pobudzenie, splątanie, senność, nerwowość; napad padaczkowy, neuropatia; zapalenie rogówki, obrzęk okołoooczodołowy, jęczmień; niewydolność serca (nowe zachorowania/nasilenie), arytmia, omdlenia, bradykardia; niedokrwienie obwodowe, zakrzepowe zapalenie żył, krwaki; 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, czyracznosc, linijna IgA dermatoza pęcherzowa; zmiany ziarniniakowe; nieprawidłowy układ dopełniacza. *Częstość nieznana*: 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, mięsak Kaposiego; incydenty naczyniowo-mózgowe w związku czasowym z infuzją; przemijająca 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 URPL: Al. Jerozolimskie 181C; 02-222 Warszawa; tel.: + 48 22 49 21 301; faks: + 48 22 49 21 309; strona internetowa: <https://smz.ezdrowie.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**: Rpz - lek wydawany na receptę. Leki dostępne w ramach programu lekowego (cz. B). Aktualny wykaz refundowanych leków, środków medycznych specjalnego przeznaczenia żywieniowego oraz wyrobów medycznych wraz z wysokością dopłaty świadczeniobiorców dostępny jest na stronie <https://www.gov.pl/web/zdrowie>. 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.