

Skrócona informacja o leku

▼ Flixabi™ (infliksymab)

Wskazania do stosowania: **Reumatoidalne zapalenie stawów (RZS):** w skojarzeniu z metotreksatem (MTX) w ograniczeniu objawów podmiotowych i przedmiotowych oraz poprawy sprawności fizycznej u dorosłych z aktywną postacią choroby, niedostatecznie reagujących na leczenie przeciweartematycznymi lekami modyfikującymi przebieg choroby (*ang. disease-modifying anti-rheumatic drugs*, DMARDs), w tym MTX; dorosłych z ciężką, czynną i postępującą postacią choroby, której wcześniej nie byli lezczeni MTX lub innymi lekami DMARDs. **Choroba Crohna u dorosłych:** w leczeniu umiarkowanej do ciężkiej, czynnej postaci choroby Crohna u dorosłych, którzy nie odpowiedzieli na pełny i właściwy schemat leczenia kortykosteroidami (lub) środkami immunosupresyjnymi lub leczenie było złe tolerowane, lub były do niego przeciwwskazania; w leczeniu czynnej postaci choroby Crohna z przetokami u dorosłych, którzy nie reagowali na prawidłowo prowadzone standardowe leczenie (w tym antybiotyki, drenaż i leczenie immunosupresyjne). **Choroba Crohna u dzieci:** w leczeniu ciężkiej, czynnej postaci choroby Crohna u dzieci i młodzieży w wieku od 6 do 17 lat, które nie zareagowały na konwencjonalne leczenie, w tym kortykosteroidami, immunomodulacyjnej i podstawowe leczenie dietetyczne, lub u których występowała nieterolernąca czy też przeciwwskazania do takich sposobów leczenia. Infliksymab (IFX) badano wyłącznie w skojarzeniu ze standardowym leczeniem immunosupresyjnym. **Wrodzającec zapalenie jelita grubego (WZJG):** w leczeniu umiarkowanej lub ciężkiej czynnej postaci WZJG u dorosłych, których niedostatecznie reagują na leczenie standardowe, w tym kortykosteroidami i 6-merkaptopuryną (6-MP) lub azatypyną (AZA), lub leczenie było złe tolerowane, lub były do niego przeciwwskazania. **WZJG u dzieci i młodzieży:** 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 kortykosteroidami i 6-MP lub AZA, lub leczenie było złe tolerowane, lub były do niego przeciwwskazania. **Zestęwniające zapalenie stawów kręgosłupa (ZZSK):** w leczeniu ciężkiej, czynnej postaci ZZSK u dorosłych, którzy niewystarczająco zareagowali na konwencjonalne leczenie. **Luszczycowe zapalenie stawów (LZS):** w leczeniu aktywnej i postępującej postaci LZS u dorosłych, kiedy odpowiedź na poprzednie leczenie lekami DMARDs była niewystarczająca. Flixabi należy podawać: w skojarzeniu z MTX lub sam u pacjentów, u których leczenie MTX lub było złe tolerowane, lub były do niego przeciwwskazania. W badaniach radiologicznych u pacjentów z wielostawową symetryczną postacią LZS wykazano, że leczenie IFX poprawia aktywność fizyczną oraz zmniejsza szybkość postępu uszkodzeń stawów obwodowych. **Luszczyca:** w leczeniu umiarkowanej do ciężkiej łuszczycy plackowatej u dorosłych, którzy przeszali reżym na leczenie, mają przeciwwskazania, lub nie tolerują innych schematów leczenia ogólnego w tym kortykosporną, MTX lub psoralenem w połączeniu z promieniowaniem UVA (PUVA). **Dawkowanie i sposób podawania:** Leczenie powinien rozpoczynać i prowadzić wykwalifikowany lekarz z doświadczeniem w diagnostyce i leczeniu RZS, zapalnych chorób jelit, ZZSK, LZS lub łuszczycy. Produkt należy podawać dożylnie. Infuzje powinny być wykonywane przez doświadczony personel medyczny, przeszkolony w wykrywaniu wszelkich problemów związanych z infuzjami. Pacjenci powinni otrzymać ułotkę dla pacjenta i kartę przypominającą o dawkach (KP). W czasie leczenia dawki stosowanych jednocześnie innych leków, np. kortykosteroidów, są lekami immunosupresyjnych powinny być zoptimalizowane. *Dorośli (w wieku ≥ 18 lat)* RZS: 3 mg/kg mc. w infuzji dożylnej (i.v.). Kolejne infuzje w dawce 3 mg/kg mc. po 2 i 6 tyg. od pierwszej infuzji, a następnie co 8 tyg. Flixabi musi być podawany równocześnie z MTX. Dostępne dane wskazują, że odpowiedź kliniczna uzyskuje się w ciągu 12 tyg. leczenia. Jeśli odpowiedź pacjenta nie jest odpowiednia lub po tym okresie odpowiedź zaniknie, należy rozważyć stopniowo zwiększenie dawki o ok. 1,5 mg/kg mc., do maks. dawki 7,5 mg/kg mc., co 8 tyg. Alternatywnie można rozważyć podawanie dawki 3 mg/kg mc., w odstępie co 4 tyg. Jeśli uzyskano odpowiednią odpowiedź pacjentów należy kontynuować leczenie wybraną dawką lub z wybraną częstotliwością podawania. Należy dokładnie rozważyć kontynuację leczenia u pacjentów, u których nie stwierdzono korzyści leczniczej w ciągu pierwszych 12 tyg. leczenia lub po dostosowaniu dawki. *Umiarkowana do ciężkiej, czynna postać choroby Crohna:* 5 mg/kg mc. w infuzji i.v., a następnie dodatkowo 5 mg/kg mc. po 2 tyg. od pierwszego podania leku. Jeśli pacjent nie odpowiada na leczenie po podaniu 2 dawek nie należy stosować dalszego leczenia Flixabi. Dostępne dane nie uzasadniają dalszego leczenia Flixabi pacjentów, którzy nie odpowiedzieli w ciągu 6 tyg. na podanie pierwszej infuzji. U pacjentów odpowiadających na leczenie zaleca się następujące alternatywne sposoby dalszego leczenia - podtrzymanie: kolejna infuzja w dawce 5 mg/kg mc. po 6 tyg. po podaniu pierwszej dawki, a następnie infuzje co 8 tyg., lub - ponowne podanie: infuzja w dawce 5 mg/kg mc., jeśli objawy choroby wystąpią ponownie. Pomimo braku porównawczych doniesień, istnieją ograniczone dane wskazujące, że u pacjentów, którzy wyjściowo odpowiedzieli na leczenie po podaniu dawki 5 mg/kg mc., ale u których następnie doszło do zaniku odpowiedzi, można przwrócić odpowiedź na leczenie poprzez zwiększenie dawki leku. Należy dokładnie rozważyć kontynuowanie leczenia u pacjentów, u których nie obserwowano żadnej korzyści terapeutycznej po dostosowaniu dawki. *Postać czynna choroby Crohna z przetokami:* 5 mg/kg mc. w infuzji i.v., a następnie po 2 i 6 tyg. od pierwszego podania należy podać dodatkowe infuzje w dawce 5 mg/kg mc. Jeśli pacjent nie odpowiada na leczenie po podaniu 3 dawek nie należy kontynuować stosowania Flixabi. U pacjentów odpowiadających na leczenie, zaleca się następujące alternatywne sposoby dalszego leczenia - podtrzymanie: kolejna infuzja w dawce 5 mg/kg mc. co 8 tyg., lub - ponowne podanie: infuzja w dawce 5 mg/kg mc., jeśli objawy podmiotowe lub przedmiotowe choroby nawrócą, a następnie infuzje w dawce 5 mg/kg mc. co 8 tyg. Pomimo braku porównawczych doniesień, istnieją ograniczone dane wskazujące, że u pacjentów, którzy wyjściowo odpowiedzieli na leczenie po podaniu dawki 5 mg/kg mc., ale u których następnie doszło do zaniku odpowiedzi, można odpowiedź na leczenie przwrócić poprzez zwiększenie dawki leku. Należy dokładnie rozważyć kontynuowanie leczenia u pacjentów, u których nie obserwowano żadnej korzyści terapeutycznej po dostosowaniu dawki leku. *Doświadczenie z ponownym podawaniem przypadki nawrotu objawów podmiotowych lub przedmiotowych choroby Crohna jest ograniczone. Brak porównawczych wyników dotyczących stosunku korzyści do ryzyka z innymi alternatywnymi metodami ciągłego leczenia. WZJG:* 5 mg/kg mc. podawane w infuzji i.v. Następnie po 2 i 6 tyg. od pierwszego podania należy podać dodatkowe infuzje w dawce 5 mg/kg mc., a potem co 8 tyg. Z dostępnych danych wynika, że odpowiedź kliniczną uzyskuje się w ciągu 14 tyg. leczenia, tj. po podaniu trzech dawek. Należy dokładnie rozważyć kontynuację leczenia u pacjentów, u których nie stwierdzono korzyści leczniczej w czasie tego okresu. *ZZSK:* 5 mg/kg mc. podawane w infuzji i.v. Następnie po 2 i 6 tyg. od pierwszego podania należy podać dodatkowe infuzje w dawce 5 mg/kg mc., a potem co 8 tyg. Jeśli pacjent nie zareaguje na leczenie do 6 tyg. (tj. po podaniu 2 dawek) nie należy podawać kolejnych dawek. *LZS:* 5 mg/kg mc. podawane w infuzji i.v. Następnie po 2 i 6 tyg. od pierwszego podania należy podać dodatkowe infuzje w dawce 5 mg/kg mc., a potem co 8 tyg. *Luszczyca:* jak w LZS, przy czym, jeśli pacjent nie zareaguje na leczenie po 14 tyg. (tj. po podaniu 4 dawek) nie należy podawać kolejnych dawek. *Ponowne podanie w chorobie Crohna i w RZS:* jeśli wystąpi nawrót objawów podmiotowych i przedmiotowych choroby, Flixabi można podać ponownie w ciągu 16 tyg.

od ostatniej infuzji. W badaniach klinicznych reakcje nadwrażliwości typu późnego obserwowano niezbyt często. Występowały one, gdy przeważ w stosowaniu IFX była krótsza niż 1 rok. Nie oceniono skuteczności i bezpieczeństwa ponownego stosowania IFX po przerwie dłuższej niż 16 tyg. Dotyczy to zarówno pacjentów z chorobą Crohna, jak i z RZS. *Ponowne podanie we WZJG, w ZZSK, w LZS:* nie określono bezpieczeństwa stosowania ani skuteczności ponownego podawania inaczej niż jak w w/w dawkowaniu. *Ponowne podanie w łuszczycy:* ograniczone doświadczenie podania w łuszczycy jednej dawki IFX po 20-tyg. przerwie wskazuje na zmniejszenie skuteczności zwiększenie liczby przypadków łagodnych lub średnio nasilonych reakcji związanych infuzją w porównaniu do pierwszego kursu leczenia. Ograniczone doświadczenie dotyczące ponownego leczenia po kolejnym rzucie choroby za pomocą schematów reindukcyjnych wskazuje na większy odsetek reakcji na wlew, w tym poważnych reakcji na wlew, w porównaniu do 16 tyg. leczenia podtrzymującego. *Ponowne podanie leku w poszczególnych wskazaniach:* w przypadku przerywania leczenia podtrzymującego i potrzeby ponownego włączenia nie zaleca się stosowania schematu reindukcyjnego. W tej sytuacji Flixabi należy ponownie podać w dawce pojedynczej, a następnie dawce podtrzymującej zgodnie z powyższymi zaleceniami. *Szczególne grupy pacjentów: Pacjenci w podeszłym wieku:* nie przeprowadzono specjalnych badań IFX w tej grupie. W badaniach klinicznych nie obserwowano większej różnicy w kilrensie lub objętości dystrybucji w zależności od wieku. Nie ma konieczności dostosowania dawki. *Zaburzenia czynności nerek i (lub) wątroby:* nie badano IFX w tych grupach. Nie można podać żadnych zaleceń dotyczących dawki. *Dzieci i młodzież:* *Choroba Crohna (6 do 17 lat):* 5 mg/kg mc. podawane w infuzji i.v., następnie infuzje w dawce5 mg/kg mc. po 2 i 6 tyg. od pierwszej infuzji, a potem co 8 tyg. Dostępne dane nie uzasadniają dalszego leczenia IFX u dzieci i młodzieży, które nie zareagowały w ciągu pierwszych 10 tyg. Niektórzy pacjenci mogą wymagać krótszych przerw między poszczególnymi dawkami, aby utrzymać korzyści kliniczne, podczas gdy u innych mogą wystarczyć dłuższe przerwy. U pacjentów, u których odstępn między dawkami krótszym do mniej niż 8 tyg., ryzyko wystąpienia działań niepożądanych może być większe. W przypadku osób, u których po zmianie odstępu między dawkami nie wykazano żadnych oznak wskazujących na dodatkowe korzyści terapeutyczne, należy starannie rozważyć możliwość kontynuowania terapii według schematu ze skróconym odstępn. Nie określono bezpieczeństwa stosowania ani skuteczności IFX u dzieci z chorobą Crohna < 6 lat. Brak zaleceń dotyczących dawkowania u dzieci < 6 lat. *WZJG (6 do 17 lat):* 5 mg/kg mc. w infuzji i.v., następnie infuzje w dawce 5 mg/kg mc. po 2 i 6 tyg. od pierwszej infuzji, a potem co 8 tyg. Dostępne dane nie uzasadniają dalszego leczenia IFu dzieci i młodzieży, które nie zareagowały w ciągu pierwszych 8 tyg. Nie określono bezpieczeństwa stosowania ani skuteczności IFX u dzieci z WZJG < 6 lat. Brak zaleceń dotyczących dawkowania u dzieci < 6 lat. *Luszczyca, młodzieńcze idiopatyczne zapalenie stawów (MIZS), LZS, ZZSK, młodzieńcze reumatoidalne zapalenie stawów (MRZS):* nie określono bezpieczeństwa stosowania ani skuteczności IFX u dzieci i młodzieży < 18 lat. Brak zaleceń dotyczących dawkowania. *Sposób podawania:* Flixabi należy podawać w infuzji i.v. trwającej 2 godz. Wszystkich pacjentów, którym podano Flixabi należy obserwować w infuzji i.v. co najmniej 1-2 godz. po infuzji, aby zauważyć ostre reakcje związane z infuzją. Można również zmniejszyć szybkość infuzji, w celu zmniejszenia ryzyka takich reakcji, szczególnie w przypadkach, gdy występowały one w przeszłości. *Krótszy czas podawania wlewu we wskazaniach dla dorosłych:* u starannie wybranych dorosłych, którzy tolerowali przynajmniej trzy początkowe 2-godz. wlewy Flixabi (faza indukcji) otrzymują leczenie podtrzymujące, można uwzględnić podanie kolejnych wlewów w czasie nie krótszym niż 1 godz. Jeśli, w wyniku podania krótszego wlewu u pacjenta wystąpi reakcja poinfuzyjna, a leczenie ma być kontynuowane, można rozważyć wolniejsze tempo podawania wlewu. Nie przeprowadzono badań dotyczących krótszego czasu podawania wlewu dawkach > 6 mg/kg mc. **Przeciwwskazania:** Pacjenci - z nadwrażliwością na substancję czynną w wywiadzie, inne białka mnisie lub na krótkowłók substancję pomocniczą, - z gruźlicą lub innymi ciężkimi zakażeniami, takimi jak posocznica, ropnie i zakażenia oportunistyczne, - z umiarkowaną lub ciężką niewydolnością serca (NYHA klasa III/IV). **Specjalne ostrzeżenia i środki ostrożności dotyczące stosowania:** *Identyfikowalność:* W celu poprawienia identyfikowalności biologicznych produktów leczniczych należy czytelnie zapisać nazwę i numer serii podawanego produktu. *Reakcje związane z infuzją i nadwrażliwość:* stowosanie IFX wiązane z wystąpieniem ostrych reakcji związanych z infuzją, w tym wstrząsu anafilaktycznego i reakcji nadwrażliwości typu późnego. Ostre reakcje związane z infuzją, w tym wstrząs anafilaktyczny, mogą rozwinąć się w czasie infuzji (w ciągu kilku sekund) lub w ciągu kilku godz. po niej. Jeśli wystąpią takie reakcje, należy natychmiast przerwać infuzję. Musi być dostępny zestaw reanimacyjny: adrenalina, środki przeciwhistaminowe, kortykosteroidy oraz aparatura 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 przeciwko IFX są związane ze wzrostem częstotli występowania reakcji związanych z infuzją. Mała część tych reakcji należała do poważnych reakcji alergicznych. Obserwowano związek między powstawianiem przeciwciał wobec IFX i skróceniem trwania odpowiedzi na leczenie. Jednocześnie podanie immunomodulatorów było związane ze zmniejszeniem liczby przypadków powstawania przeciwciał wobec IFX i częstosći występowania reakcji związanych z infuzją. Działanie jednocześnie stosowanego leczenia immunomodulacyjnego było lepiej wyrażone u epizodycznie leczonych pacjentów niż u pacjentów otrzymujących leczenie podtrzymujące. Pacjenci, którzy przerywają leczenie immunosupresyjne przed lub podczas leczenia IFX, mają zwiększone ryzyko powstawania tych przeciwciał. Przeciwciała wobec IFX nie zawsze są możliwe do wykrycia w próbkach surowicy. Jeśli wystąpią poważne reakcje należy zastosować leczenie objawowe i nie wolno podawać kolejnych infuzji Flixabi. W badaniach klinicznych obserwowano reakcje nadwrażliwości typu późnego. Z dostępnych danych wynika, że ryzyko wystąpienia reakcji nadwrażliwości typu późnego zwiększa się wraz z wydłużeniem przerwy pomiędzy kolejnymi podaniami IFX. Należy zalecić pacjentowi, aby w przypadku wystąpienia jakiegokolwiek opóźnionego działania niepożądanego natychmiast zasięgnął porady lekarskiej. Pacjenci leczenia ponownie po długiej przerwie, muszą być bardzo uważnie obserwowani z uwagi na możliwość wystąpienia objawów nadwrażliwości typu późnego. *Zakażenia:* pacjenci muszą być uważnie monitorowani z uwagi na możliwość wystąpienia zakażeń, w tym zakażeń grzybiczych zarówno przed, podczas, jak i po zakończeniu leczenia Flixabi. Eliminacja IFX może trwać do 6 mies., dlatego bardzo istotną jest obserwacja pacjentów w tym okresie. Leczenie Flixabi należy przerwać, jeśli u pacjenta wystąpią objawy poważnego zakażenia lub posocznicy. U pacjentów z przewlekłym zakażeniem lub nawracającymi zakażeniami w wywiadzie, w tym u pacjentów poddanych leczeniu immunosupresywnemu, należy zachować szczególną ostrożność rozważając podanie Flixabi. Pacjentom należy doradzić, aby, jeśli to możliwe, unikali narażenia na czynniki potencjalnie zwiększające ryzyko zakażenia. Czynnik martwicy nowotworu alfa (*ang. tumour necrosis factor alfa*, TNFα) pośredniczy w zapaleniu i moduluje komórkową odpowiedź immunologiczną. Dane doświadczalne wskazują, że TNFα jest istotny dla wewnątrzkomórkowego zwalczania zakażeń. Badania kliniczne wskazują, że obrona gospodarza przeciw zakażeniom jest zmniejszona u niektórych pacjentów leczonych IFX. Należy zauważyć, że zahamowanie TNFα może maskować objawy zakażenia, takie jak np. gorączkę. Wczesne rozpoznanie nietypowych objawów klinicznych poważnych zakażeń i rzadkich, typowych objawów klinicznych oraz nietypowych zakażeń ma największy wpływ na skrócenie czasu do postawienia diagnozy i rozpoczęcia leczenia. Pacjenci przyjmujący leki blokujące TNF, są bardziej podatni na ciężkie zakażenia. U pacjentów leczonych IFX obserwowano występowanie grzybk, zakażeń bakteryjnych, w tym posocznicy i zapalenia płuc, inwazyjnych zakażeń grzybiczych, wirusowych i innych zakażeń oportunistycznych. Niektóre z tych zakażeń prowadziły do zgonu; najczęściej obserwowano zakażenia oportunistyczne ze współczynnikiem śmiertelności > 5%, w tym pneumocystozę, kandydozę, listeriozę i aspergilozę. Pacjentów leczonych Flixabi, u których wystąpiło nowe zakażenie, należy

poddać bardzo dokładnej obserwacji oraz całościowemu procesowi diagnostycznemu. Jeżeli wystąpi ciężkie zakażenie lub posocznica, należy przerwać podawanie Flixabi rozpocząć odpowiednie leczenie przeciwbakteryjne lub przeciwgrzybicze do czasu opanowania zakażenia. *Gruźlica:* obserwowano przypadki czynnej gruźlicy u pacjentów przyjmujących IFX. Należy zauważyć, że w większości przypadków była to gruźlica z lokalizacją zapoalzną lub gruźlica prosłowka. Przed rozpoczęciem leczenia Flixabi, każdy pacjent musi być zbadany w kierunku występowania czynnej lub utajonej gruźlicy. Badanie to powinno obejmować szczegółowy wywiad dotyczący przebycia gruźlicy lub ewentualnych kontaktów z osobami chorymi na gruźlicę i wcześniejszego i (lub) aktualnego leczenia immunosupresyjnego. Należy również przeprowadzić u wszystkich pacjentów (można zastosować miejscowe zalecenia) odpowiednie badania przesiewowe (np. próba tuberkulinowa, RTG klatki piersiowej (lub) test wydzielenia interferonu gamma). Zaleca się, aby przeprowadzić tych badań odnotować w KP. Należy pamiętać, że może wystąpić fałszywie ujemny wynik próby tuberkulinowej, zwłaszcza u ciężko chorych pacjentów lub pacjentów z obniżoną odpornością. W przypadku zdiagnozowania czynnej gruźlicy nie można rozpoczynać leczenia Flixabi. Jeśli istnieje podejrzenie utajonej gruźlicy, należy to skonsultować z lekarzem posiadającym doświadczenie w leczeniu gruźlicy. We wszystkich sytuacjach opisanych poniżej, należy bardzo dokładnie rozważyć korzyści ryzyko podania z leczenia Flixabi. W przypadku zdiagnozowania utajonej gruźlicy przed rozpoczęciem leczenia Flixabi należy podjąć profilaktyczne leczenie przeciwczyźnicze utajonej gruźlicy zgodnie lokalnymi zaleceniami. U pacjentów z kilkoma czynnikami ryzyka gruźlicy lub poważnym czynnikiem ryzyka gruźlicy i ujemnym testem w kierunku gruźlicy utajonej, należy rozważyć leczenie przeciwgrzybicze przed rozpoczęciem leczenia Flixabi. Zastosowanie leczenia przeciwczyźniczego przed rozpoczęciem leczenia Flixabi należy także rozważyć u pacjentów z wywiadem utajonej lub czynnej gruźlicy w przeszłości, gdy nie można uzyskać potwierdzenia, czy otrzymali oni odpowiednie leczenie. U pacjentów przyjmujących Flixabi obserwowano przypadki czynnej gruźlicy podczas leczenia gruźlicy utajonej i po jej zakończeniu. Wszystkich pacjentów należy informować o konieczności kontaktu z lekarzem w przypadku wystąpienia objawów wskazujących na wystąpienie gruźlicy (uporczywy kaszel, wyniszczenie/utrata masy ciała, stany podgorączkowe) podczas leczenia Flixabi. *Inwazyjne zakażenia grzybicze:* u pacjentów leczonych Flixabi należy podziwiać inwazyjne zakażenia grzybicze, takie jak aspergiloza, kandydoza, pneumocystoza, histoplazmoza, kokcydioidomykoza lub blastomykoza, w przypadku wystąpienia ciężkiej choroby układowej. Należy również skonsultować się z lekarzem specjalizującym się w rozpoznawaniu i leczeniu inwazyjnych zakażeń grzybiczych na wczesnym etapie podczas badania tych pacjentów. Inwazyjne zakażenia grzybicze mogą występować raczej w postaci chorób rozsianej, raczej niż umiejscówionej, a u niektórych pacjentów z czynnym zakażeniem badania w kierunku antygenów i przeciwciał mogą dawać wyniki ujemne. Należy wdrożyć odpowiednią przeciwczyźniczą terapię empiryczną, jednocześnie prowadząc badanie diagnostyczne, z uwzględnieniem zarówno ryzyka ciężkiej infekcji grzybiczej, jak i ryzyka leczenia przeciwczyźniczego. U pacjentów, którzy zamieszkiwali lub podróżowali na terenach endemicznych występowania inwazyjnych zakażeń grzybiczych takich jak histoplazmoza, kokcydioidomykoza lub blastomykoza, należy wnikliwie ocenić stosunek korzyści do ryzyka podawania Flixabi przed rozpoczęciem leczenia. *Choroba Crohna z przetokami:* u pacjentów z chorobą Crohna z ostrymi, ropnymi przetokami nie wolno rozpoczynać leczenia Flixabi do czasu wykluczenia obecności źródła możliwej infekcji w szczególności ropnia. *Wznowa wirusowego zapalenia wątroby typu B (HBV):* u pacjentów otrzymujących inhibitor TNF, w tym IFX, którzy byli długotrwali nosicielami wirusa HBV występowała wznowa wirusowego zapalenia wątroby typu B (WZV typu B). W niektórych przypadkach doszło do zgonów. Przed rozpoczęciem leczenia Flixabi należy wykonać badanie w kierunku zakażenia HBV. U pacjentów dodatnimi wynikami badań w kierunku HBV zaleca się przeprowadzenie konsultacji z lekarzem z doświadczeniem w leczeniu WZV typu B. Nosicielej wirusa HBV, którzy wymagają leczenia Flixabi, należy bardzo dokładnie monitorować w celu wykrycia objawów podmiotowych i przedmiotowych aktywnego zakażenia HBV w czasie leczenia oraz kilka miesięcy po zakończeniu terapii. Odpowiednie dane dotyczące leczenia pacjentów, którzy są nosicielami wirusa HBV, lekami przeciwwirusowymi w połączeniu z leczeniem inhibitorami TNF w celu zahamowania wznowy HBV, nie są dostępne. U pacjentów, u których doszło do wznowy WZV typu B, należy przerwać leczenie Flixabi i rozpocząć stosowanie skutecznego leczenia przeciwwirusowego oraz właściwego leczenia wspomagającego. *Zdarzenia dotyczące wątroby i dróg żółciowych:* po wprowadzeniu IFX do obrotu obserwowano przypadki żółtaczki i nieinfekcyjnego zapalenia wątroby, niektóre z objawami autoimmunologicznego zapalenia wątroby. W pojedynczych przypadkach w wyniku niewydolności wątroby doszło do przeszczerpienia wątroby lub zgonu. Pacjentów z objawami podmiotowymi i przedmiotowymi dysfunkcji wątroby należy badać w kierunku uszkodzenia wątroby. Jeśli wystąpi żółtaczka i (lub) aktywność AlAT jest ≥ 5 razy większa niż górna granica normy, należy zaniechać stosowania Flixabi i wykonać dokładne badania występujących zaburzeń. *Równoczesne podanie inhibitorów TNF-alfa i anakininy* w badaniach klinicznych jednocześnie podanie anakininy i innego związku hamującego TNFα - etanerceptu były związane z ciężkimi zakażeniami i neutropenią bez związku skuteczności w porównaniu do etanerceptu stosowanego osobno. Ze względu na rodzaj działań niepożądanych obserwowanych po podaniu etanerceptu w skojarzeniu z anakiną można spodziewać się wystąpienia podobnych działań niepożądanych po podaniu anakininy i innych związków hamujących TNFα. Z tego względu nie zaleca się kojarzenia Flixabi z anakiną. *Równoczesne podanieinhibitorów TNF-alfa i abataceptu:* w badaniach klinicznych równoczesne podawanie antagonistów TNF i abataceptu było związane ze zwiększonym ryzykiem występowania zakażeń, w tym ciężkich, w porównaniu z samymi antagonistami TNF, natomiast nie prowadziło do uzyskania większej korzyści klinicznej. Nie zaleca się stosowania Flixabi w skojarzeniu z abataceptem. *Równoczesne podawanie innych leków biologicznych:* dane dotyczące podawania IFX równocześnie z innymi lekami biologicznymi stosowanymi w leczeniu takich samych chorób, jakie leczą się IFX, są niewystarczające. Nie zaleca się podawania Flixabi równocześnie z tymi lekami biologicznymi ze względu na możliwość zwiększenia ryzyka zakażenia, a także wystąpienia innych potencjalnych interakcji farmakologicznych. *Zmiana jednego leku biologicznego z grupy DMARDs na inny lek biologiczny z grupy DMARDs:* podczas zmiany jednego leku biologicznego na inny biologiczny należy zachować ostrożność, a pacjenci powinni być nadal monitorowani, gdyż nakładanie się na siebie działań leków biologicznych może spowodować dodatkowe zwiększenie ryzyka wystąpienia działań niepożądanych w tym zakażenia. **Szczepienia:** zaleca się, aby przed rozpoczęciem leczenia Flixabi pacjenci otrzymali w miarę możliwości wszystkie szczepionki, jakie powinni przyjąć zgodnie z aktualnymi wytycznymi dotyczącymi kalendarza szczepień. Pacjenci stosujący infliksymab mogą być jednocześnie szczepieni, z wyłączeniem szczepionek zawierających żywe drobnoustroje. W podgrupie 90 dorosłych pacjentów z RZS uczestniczących w badaniu ASPiRE u podobnego odsetka pacjentów w każdej grupie leczenia (MTX plus placebo [n = 17], IFX w dawce 3 mg/kg mc. [n = 27] lub 6 mg/kg mc. [n = 46]) uzyskano skuteczne dwukrotne zwiększenie miana przeciwciał po podaniu poliwalentnej szczepionki przeciwko pneumokokom, od świądowy o tym, że IFX nie zakłóca humoralnej odpowiedzi immunologicznej niezależnie od limfocytów T. Jednak wyniki badań przedstawione w opublikowanych artykułach dotyczących stosowania leku w różnych wskazaniach (np. w RZS, łuszczycy, chorobie Crohna) wskazują na to, że szczepionki niezawierające żywych drobnoustrojów podawane w trakcie leczenia anty-TNF, w tym IFX, mogą wywołać słabszą odpowiedź immunologiczną niż u pacjentów nieotrzymujących leczenia anty-TNF. **Szczepionki zawierające żywe drobnoustroje/czynniki zakażne o zastosowaniu terapeutycznym:** dane dotyczące odpowiedzi na szczepienie i rozwoju wtórny zakażenia po podaniu szczepionek zawierających żywe drobnoustroje u pacjentów otrzymujących leczenie anty-TNF są ograniczone.Po podaniu szczepionek zawierających żywe drobnoustroje może dojść do rozwoju zakażeń klinicznych,

w tym także zakażeń rozsianych. Nie zaleca się jednoczesnego podawania szczepionek zawierających żywe drobnoustroje z Flixabi. U niemowląt narażonych w okresie życia płodowego na IFX zgłaszano przypadki zgonów z powodu rozlanego zakażenia bakteryjnego jakimś Bacillus Calmette-Guérin (*ang. Bacillus Calmette-Guérin*, BCG) po podaniu szczepionki BCG po porodzie. Po porodzie zaleca się zachowanie co najmniej 6-miesię. okresu oczekiwania przed podaniem szczepionki zawierających żywe drobnoustroje niemowlętom narażonym w okresie życia płodowego na IFX. Podanie innych czynników zakaźnych o zastosowaniu terapeutycznym, takich jak atenuowane bakterie (np. szczepionka BCG podawana dopęcherzowo w ramach immunoterapii przeciwowłotworowej), może spowodować rozwój zakażeń klinicznych, w tym także zakażeń rozsianych. Nie zaleca się podawania czynników zakaźnych o zastosowaniu terapeutycznym jednocześnie z Flixabi. **Zjawiska autoimmunizacyjne:** względny niedobór TNFα wywołany leczeniem anty-TNF może spowodować uruchomienie zjawisk autoimmunizacyjnych. Jeśli u chorego leczonego Flixabi wystąpią objawy wskazujące na zespół toczeniopodobny oraz stwierdzenie zostaną przeciwciała przeciw dwuniciowemu DNA, należy przerwać leczenie Flixabi. **Zdarzenia neurologiczne:** stowosanie czynników hamujących aktywność TNF, takich jak IFX, związane jest z przypadkami pojawienia się lub nasilenia objawów klinicznych i (lub) radiologicznych potwierdzeniem chorób demielinizacyjnych ośrodkowego układu nerwowego, w tym stwardnienia rozsianego i chorób demielinizacyjnych obwodowego układu nerwowego, w tym zespołu Guillaina-Barrégo. Zaleca się dokładne rozważenie korzyści i ryzyka podawania anty-TNF pacjentom z istniejącymi wcześniej lub ostatnio zaistniałymi objawami zaburzeń demielinizacyjnych przed rozpoczęciem leczenia Flixabi. Jeśli rozwiną się te zaburzenia, należy rozważyć zaprzestanie leczenia. **Nowotwory złośliwe i choroby limfoproliferacyjne:** w tym badaniach klinicznych czynników hamujących aktywność TNF, które były kontrolowane, stwierdzono większą ilość przypadków nowotworów złośliwych w tym chłoniaków u pacjentów otrzymujących związki hamujące aktywność TNF niż u pacjentów grup kontrolnych. W czasie badań klinicznych dla wszystkich zarejestrowanych wskazań częstość występowania chłoniaków pacjentów leczonych IFX była większa niż oczekiwana w populacji ogólnej, ale chłoniaki również występowały rzadko. W okresie preorejacji pacjentów u pacjentów leczonych antagonistą TNF opisywano przypadki białaczki. U pacjentów z RZS, z wieloletnią wysoką aktywnością choroby, stwierdza się zwiększone wyjściowe ryzyko zachorowania na chłoniaka lub białaczkę, co dodatkowo utrudnia ocenę ryzyka. W eksploracyjnym badaniu klinicznym oceniającym zastosowanie IFX u pacjentów ze średnio nasiloną lub ciężką przewlekłą obturacyjną chorobą płuc (POChP), stwierdzono występowanie większej ilości nowotworów u pacjentów leczonych IFX niż u pacjentów grupy kontrolnej. Wszyscy pacjenci byli należycie palaczami. U pacjentów o zwiększonym ryzyku wystąpienia nowotworów złośliwych z powodu nalógowego palenia należy zachować ostrożność rozważając leczenie. Biorąc pod uwagę obecną wiedzę nie można wykluczyć ryzyka rozwoju chłoniaka lub innego nowotworu złośliwego u pacjentów leczonych czynnikami hamującymi aktywność TNF. U pacjentów nowotworem złośliwym w wywiadzie lub rozważając kontynuację leczenia u pacjentów, u których wystąpił nowotwór złośliwy, należy zachować ostrożność rozważając leczenie czynnikami hamującymi aktywność TNF. Należy również zachować ostrożność u pacjentów z łuszczycą, u których stosowano intensywne leczenie immunosupresyjne lub długotrwałe leczenie PUVA. W okresie preorejacji pacjentów, dzieci, młodzieży i młodych dorosłych (do 22. roku życia) leczenia przeciwciałami TNF w tym IFX, (początek leczenia w wieku ≤ 18 lat) opisywano przypadki nowotworów złośliwych z których część zakończyła się zgonem. W ok. połowie przypadków były to chłoniaki. Pozostałe przypadki stanowiły różnorodne nowotwory złośliwe, w tym rzadkie nowotwory zwykle związane z immunosupresją. Nie można wykluczyć ryzyka rozwoju nowotworów złośliwych u pacjentów leczonych antagonistami TNF. Po wprowadzeniu leku do obrotu obserwowano przypadki chłoniaka T-komórkowego wątroby i śledziny (*ang. hepato脾enic T-cell lymphoma*, HSTCL) u pacjentów leczonych czynnikami hamującymi TNF, w tym IFX. Ten rzadki rodzaj chłoniaka T-komórkowego ma bardzo szybki przebieg i zwykle kończy się śmiercią. Prawie wszyscy pacjenci otrzymali AZA lub 6-MP jednocześnie z antagonistą TNF lub bezpośrednio przed jego przyjęciem. Zdecydowana większość przypadków (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 pochodzenia błędnikowego i pozabłędnikowego, niedoczulica, parestezja; zapalenie spojówek; tachykardia, kołatanie serca; niedociśnienie, nadciśnienie tętnicza, siniaki, uderzenia gorąca, zaczerwienienie twarzy; zakażenia dolnych dróg oddechowych (w przebiegu choroby Crohna) (zapalenie płuc), duszność, krwawienie z nosa; krwotoki żołądkowo-jelitowe, biegunka, dyspepsja, refluks żołądkowo-przełykowy, zaparcie; zaburzenia czynności wątroby, zwiększenie aktywności aminotransferaz; nowe zachorowanie lub zaostrzenie łuszczycy, w tym łuszczyca kropkowa (ciemnotnie dion 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, deszczce, obrzęk. **Nierzadko:** gruźlica, zakażenia grzybicze (np. kandydoza, grzybica paznokci); malopłytkowość, limfopenia, limfocytopenia; reakcje anafilaktyczne (zakażenia atopowymi mykobakteriami, listerioza, salmonelloza) oraz zakażenia wirusowe [wirus cytomegalii], zakażenia pasożytnicze, reaktywacja zakażenia wirusem zapalenia wątroby typu B; chłoniaki, chłoniak niezłamiący, choroba Hodgkina, białaczka, czerniak, rak szyjki macicy, agranulocytozaw (w tym u niemowląt po narażeniu w okresie życia płodowego na IFX), zakrzepowa plamica malopłytkowa, pancytopenia, niedokrwistość hemolityczna, samoinsta plamica malopłytkowa; wstrząs anafilaktyczny, zapalenie naczyń, reakcja sarkoidopodobna; apatia; porzeczne zapalenie rdzenia kręgowego, choroby demielinizacyjne ośrodkowego układu nerwowego (choroba podobna do stwardnienia rozsianego i zapalenie nerwu wzrokowego), choroby demielinizacyjne obwodowego układu nerwowego (takie jak: zespół Guillaina-Barrégo, przewlekła demielinizacyjna polineuropatia zapalna i wieloogniskowa neuropatia ruchowa); wężmżne zapalenie oka; sinica, wysięk osierdzywo; niewydolność krążenia, wybroczyny, skurcz naczyń; śródmiąższowe zapalenie płuc (w tym choroba gwałtownie postępująca, zwłóknienie płuc oraz zapalenie płuc); autoimmunologiczne zapalenie wątroby, żółtaczka, martwica toksyczno-rozplywna naskórka, zespół Stevensa-Johnsona, rumień wielopostaciowy, czyraczność, lininja IgA dermatoza pęcherzowa (*ang. linear IgA bullous dermatosis*, LABD); ostra uogólniona ostroza kropkowa (*ang. acute generalised exanthematous pustulosis*, AGEF); reakcje liszajowate; zmiany ziarniakowe; nieprawidłowy układ dopielnicza. **Częstość nieznaną:** zakażenie z przelamania pozaszczepieniu (po narażeniu w okresie życia płodowego na IFX) w tym gruźlica bydłeca (rozlanie zakażenie BCG); chłoniak T-komórkowy wątrobowo-śledzinyowy (szczególnie u młodzieży oraz młodych mężczyzn z chorobą Crohna lub WZJG), rak z komórek Merkla; incydenty naczyńnowo-mózgowe występujące śólsym związku z infuzją; przemijająca utrata wzroku występująca w czasie infuzji lub w ciągu 2 godz. po infuzji; niedokrwienie mięśnia sercowego/ zawał mięśnia sercowego; niewydolność wątroby; nasilenie objawów zapalenia skórno-mięśniowego.

szczepieni, z wyłączeniem szczepionek zawierających żywe drobnoustroje. Nowotwory złośliwe i zaburzenia limfoproliferacyjne: w okresie preorejacji u dzieci, młodzieży i młodych dorosłych (w wieku do 22 lat) leczonych antagonistami TNF (początek leczenia w wieku ≤ 18 lat), w tym IFX, opisywano przypadki nowotworów złośliwych, z których część zakończyła się zgonem. W okolo połowie przypadków były to chłoniaki. Pozostałe przypadki stanowiły różnorodne nowotwory złośliwe, w tym rzadkie nowotwory zwykle związane z immunosupresją. Nie można wykluczyć ryzyka rozwoju nowotworów złośliwych u dzieci i młodzieży leczonych antagonistami TNF. Po wprowadzeniu leku do obrotu obserwowano przypadki chłoniaka T-komórkowego wątrobowo-śledzinyowego u pacjentów leczonych czynnikami hamującymi TNF, w tym IFX. Ten rzadki rodzaj chłoniaka T-komórkowego ma bardzo szybki przebieg i zwykle kończy się śmiercią. Prawie wszyscy pacjenci otrzymali AZA lub 6-MP jednocześnie z antagonistą TNF lub bezpośrednio przed jego przyjęciem. Zdecydowana większość przypadków tej choroby w czasie leczenia IFX wystąpiła pacjentów z chorobą Crohna lub WZJG; w większości dotyczy one młodzieży i młodych dorosłych mężczyzn. Należy rozważyć potencjalne ryzyko leczenia skojarzonego AZA lub 6-MP z Flixabi. Nie można wykluczyć ryzyka rozwoju chłoniaka T-komórkowego wątroby i śledziny u pacjentów leczonych Flixabi. **Zawartość sodu:** Flixabi zawiera mniej niż 1 mmol sodu (23 mg) na dawkę, tj. jest uznawany za „wolny od sodu”. Flixabi jest jednak rozcieńczany w 0,9% (9 mg/ml) roztworze chlorku sodu do infuzji. Należy wziąć to pod uwagę u pacjentów kontrolujących ich dawności sodu w diecie. **Działania niepożądane: Podsumowanie profilu bezpieczeństwa:** w badaniach klinicznych najczęściej zgłaszanym działaniem niepożądanym były zakażenia górnych dróg oddechowych, które występowały u 25,3% pacjentów przyjmujących IFX, w porównaniu do 16,5% w grupie kontrolnej. Do najczęstszych działań niepożądanych, związanych ze stosowaniem czynników blokujących TNF, zgłaszanych w związku ze stosowaniem IFX należały reaktywacja HBV, zastoinowa niewydolność serca (*ang. congestive heart failure*, CHF), ciężkie zakażenia (w tym posocznica, zakażenia oportunistyczne oraz gruźlica), choroba posurowicza (opóźnione reakcje nadwrażliwości), reakcje hematologiczne, toczeń rumieniowaty układowy/zespół toczeniopodobny, zaburzenia demielinizacyjne, zdarzenia ze strony wątroby i dróg żółciowych, chłoniak, HSTCL, białaczka, rak z komórek Merkla, czerniak, nowotwory u dzieci, sarkoidoza/ reakcja sarkoidopodobna, ropień jelita lub ropień okołodrobiniczny (w przebiegu choroby Crohna) oraz ciężkie reakcje związane z infuzją. **Wykaz działań niepożądanych:** Poniżej przedstawione są działania niepożądane, zebrane z danych z badań klinicznych, jak również działania niepożądane zgłoszone po wprowadzeniu leku do obrotu, obejmujące także przypadki zakończone zgonem. Działania niepożądane uporządkowane według klasyfikacji układów narządowych uporządkowano wg. następujących kategorii częstości występowania: bardzo często (≥ 1/10); często (≥ 1/100 do < 1/10); niezbyt często (≥ 1/1000 do < 1/100); rzadko (≥ 1/10 000 do < 1/1000); bardzo rzadko (< 1/10 000), częstość nieznaną (częstość nie może być określona na podstawie dostępnych danych). W obrębie każdej grupy o określonej częstości występowania działania niepożądane są wymienione zgodnie ze zmniejszającym się nasileniem. **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 pochodzenia błędnikowego i pozabłędnikowego, niedoczulica, parestezja; zapalenie spojówek; tachykardia, kołatanie serca; niedociśnienie, nadciśnienie tętnicza, siniaki, uderzenia gorąca, zaczerwienienie twarzy; zakażenia dolnych dróg oddechowych (w zapalenie oskrzeli, zapalenie płuc), duszność, krwawienie z nosa; krwotoki żołądkowo-jelitowe, biegunka, dyspepsja, refluks żołądkowo-przełykowy, zaparcie; zaburzenia czynności wątroby, zwiększenie aktywności aminotransferaz; nowe zachorowanie lub zaostrzenie łuszczycy, w tym łuszczyca kropkowa (ciemnotnie dion 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, deszczce, obrzęk. **Nierzadko:** gruźlica, zakażenia grzybicze (np. kandydoza, grzybica paznokci); malopłytkowość, limfopenia, limfocytopenia; reakcje anafilaktyczne (zakażenia atopowymi mykobakteriami, listerioza, salmonelloza) oraz zakażenia wirusowe [wirus cytomegalii], zakażenia pasożytnicze, reaktywacja zakażenia wirusem zapalenia wątroby typu B; chłoniaki, chłoniak niezłamiący, choroba Hodgkina, białaczka, czerniak, rak szyjki macicy, agranulocytozaw (w tym u niemowląt po narażeniu w okresie życia płodowego na IFX), zakrzepowa plamica malopłytkowa, pancytopenia, niedokrwistość hemolityczna, samoinsta plamica malopłytkowa; wstrząs anafilaktyczny, zapalenie naczyń, reakcja sarkoidopodobna; apatia; porzeczne zapalenie rdzenia kręgow