

Stelara[®] (ustekinumab)

w leczeniu łuszczycy plackowatej

Analiza problemu decyzyjnego

Wersja 4.1

Kraków 2015

Wykonawca:

[Redacted]
[Redacted]
[Redacted]
[Redacted]
[Redacted]
[Redacted]
[Redacted]

Autorzy:

[Redacted]
[Redacted]
[Redacted]
[Redacted]
[Redacted]
[Redacted]
[Redacted]
[Redacted]

Konflikt interesów:

Raport został wykonany na zlecenie i sfinansowany przez firmę *Janssen-Cilag Polska Sp. z o.o.*

Autorzy nie zgłosili konfliktu interesów.

Wersja 4.1 – ostatnia aktualizacja dnia 31 sierpnia 2015 r.

Spis treści

Wykaz skrótów	5
1. Analiza problemu decyzyjnego.....	7
1.1. Cel analizy problemu decyzyjnego	8
1.2. Opis problemu decyzyjnego	8
1.2.1. Łuszczycy (ICD-10: L40).....	8
1.2.2. Epidemiologia	8
1.2.3. Etiologia i patofizjologia	12
1.2.4. Objawy.....	13
1.2.5. Stopnie ciężkości łuszczycy.....	14
1.2.6. Leczenie	16
1.3. Obecna praktyka kliniczna.....	21
1.4. Program leczenia ciężkiej postaci łuszczycy plackowatej (ICD-10 L 40.0).....	21
1.5. Uzgodniony program lekowy	28
1.6. Wytyczne praktyki klinicznej dotyczące stosowania ustekinumabu podawanego w iniekcji podskórnej w terapii łuszczycy.....	33
1.7. Rekomendacje agencji HTA.....	41
1.7.1. Rekomendacje AOTMiT	41
1.7.2. Rekomendacje zagraniczne	41
1.8. Wybór populacji docelowej.....	46
1.9. Liczebność populacji docelowej	47
1.10. Opis ocenianej interwencji – Stelara® (ustekinumab)	49
1.10.1. Zagadnienia rejestracyjne	49
1.10.2. Grupa farmakoterapeutyczna	49
1.10.3. Kod ATC	49
1.10.4. Dostępne preparaty.....	49
1.10.5. Właściwości farmakodynamiczne i farmakokinetyczne	50
1.10.6. Wskazania.....	52
1.10.7. Dawkowanie i sposób podawania	53
1.10.8. Przeciwwskazania.....	55
1.10.9. Specjalne ostrzeżenia i środki ostrożności dotyczące stosowania	56
1.10.10. Wpływ na płodność, ciążę i laktację.....	58
1.10.11. Interakcje z innymi produktami leczniczymi i inne rodzaje interakcji.....	59

1.10.12.	Wpływ na zdolność prowadzenia pojazdów i obsługiwanie maszyn	60
1.10.13.	Obecny sposób finansowania ocenianej interwencji	60
1.11.	Dobór komparatorów – uzasadnienie wyboru.....	61
1.12.	Dobór punktów końcowych	64
1.13.	Zakres analiz	65
1.13.1.	Analiza efektywności klinicznej	65
1.13.2.	Analiza ekonomiczna	66
1.13.3.	Analiza wpływu na system ochrony zdrowia.....	67
2.	Piśmiennictwo	69
3.	Załączniki	75
3.1.	Opis komparatora – Remsima (infliksymab)	76
3.1.1.	Obecny sposób finansowania.....	89
3.2.	Opis komparatora - Celestone (betametazon).....	90
3.2.1.	Obecny sposób finansowania.....	95
3.3.	Opis komparatora – Hydrocortisonum AFP (hydrokortyzon)	96
3.3.1.	Obecny sposób finansowania.....	99
3.4.	Opis komparatora – Equoral (cyklosporyna).....	100
3.4.1.	Obecny sposób finansowania.....	113
3.5.	Opis komparatora – Methotrexat – Ebewe (metotreksat)	114
3.5.1.	Obecny sposób finansowania.....	122
3.6.	Status refundacyjny komparatorów ustekinumabu refundowanych w warunkach polskich...	123
3.7.	Wkład autorów w opracowanie raportu.....	137
3.8.	Spis tabel	138
3.9.	Spis ilustracji.....	138

Wykaz skrótów

AIAT	aminotransferaza alaninowa
ANA	przeciwciała przeciwjądrowe (ang. <i>anti-nuclear antibodies</i>)
AOTM	Agencja Oceny Technologii Medycznych
AOTMiT	Agencja Oceny technologii Medycznych i Taryfikacji
ASO	odczyn antystreptolizynowy
AspAT	aminotransferaza asparaginianowa
AUC	pole powierzchni pod krzywą (z ang. <i>Area Under the Curve</i>)
AWMSG	<i>All Wales Medicines Strategy Group</i>
BIA	analiza wpływu na budżet (z ang. <i>budget impact analysis</i>)
BSA	obszar powierzchni ciała (z ang. <i>Body Surface Area</i>)
CADTH	<i>Canadian Agency for Drugs and Technologies in Health</i>
cAMP	cykliczny adenozymonofosforan
CDLQI	<i>Children's Dermatology Life Quality Index</i>
ChPL	Charakterystyka Produktu Leczniczego
CRP	białko ostrej fazy (z ang. <i>C Reactive Protein</i>)
DLQI	<i>Dermatology Life Quality Index</i>
DMA	<i>Danish Medicines Agency</i>
DNA	kwasy deoksyrybonukleinowe (z ang. <i>deoxyribonucleic acid</i>)
EKG	elektrokardiografia
EMA	Europejska Agencja Leków (z ang. <i>European Medicines Agency</i>)
FDA	Agencja ds. Żywności i Leków (z ang. <i>Food And Drug Administration</i>)
GVHD	przeszczep przeciwko gospodarzowi (z ang. <i>graft-versus-host-disease</i>)
HAS	<i>Haute Autorité de Santé</i>
HBV	wirus zapalenia wątroby typu B (z ang. <i>Hepatitis B Virus</i>)
HCV	wirus zapalenia wątroby typu C (z ang. <i>Hepatitis C Virus</i>)
HIV	ludzki wirus niedoboru odporności (z ang. <i>human immunodeficiency virus</i>)
HLA	główny układ zgodności tkankowej (z ang. <i>Human Leukocyte Antigen</i>)
HTA	<i>Health Technology Assessment</i>
ICUR	inkrementalny współczynnik kosztów-użyteczności (z ang. <i>Incremental Cost-Utility Ratio</i>)
IL	interleukina
JGP	jednorodne grupy pacjentów
kDa	kilodalton
ŁZS	łuszczycowe zapalenie stawów (PsA, z ang. <i>psoriatic arthritis</i>)
MTX	metotreksat
NFZ	Narodowy Fundusz Zdrowia
NHS	<i>National Health Service</i>
NICE	<i>National Institute for Health and Clinical Excellence</i>
NK	<i>natural killer</i>
NLPZ	niesteroidowe leki przeciwzapalne

NPF	<i>National Psoriasis Foundation</i>
OB	odczyn Biernackiego
OW NFZ	oddział wojewódzki NFZ
PASI	<i>Psoriasis Area and Severity Index</i>
PBAC	<i>Pharmaceutical Benefits Advisory Committee</i>
PDE4	fosfodiesteraza typu 4 (z ang. <i>phosphodiesterase type 4</i>)
PGA	<i>Physician's Global Assessment</i>
PICO	schemat określający kolejność analizy poszczególnych elementów badań: populacji, interwencji, punkty końcowe (z ang. <i>Population, Intervention, Comparator, Outcome</i>)
PTD	Polskie Towarzystwo Dermatologiczne
PUVA	metoda fotochemioterapii (<i>Psoralen Ultra-Violet A</i>)
RTG	rentgenografia
RZS	reumatoidalne zapalenie stawów
SD	odchylenie standardowe (ang. <i>Standard Deviation</i>)
SIGN	<i>Scottish Intercollegiate Guideline Network</i>
SMC	<i>Scottish Medicines Consortium</i>
SMPT	System Monitorowania Programów Terapeutycznych
TNF	czynnik martwicy guza (z ang. <i>Tumor Necrosis Factor</i>)
UV	promieniowanie ultrafioletowe (z ang. <i>Ultraviolet Radiation</i>)
QALY	lata życia skorygowane o jakość (z ang. <i>Quality Adjusted Life Years</i>)
VAS	wizualna skala analogowa (ang. <i>Visual Analogue Scale</i>)
VDRL	test przesiewowy na syfilis (z ang. <i>Venereal Diseases Research Laboratory</i>)

Analiza problemu decyzyjnego

Rozdział

I

1.1. Cel analizy problemu decyzyjnego

Celem analizy jest zdefiniowanie schematu PICO oraz zaproponowanie kierunku oraz zakresu analiz: efektywności klinicznej, ekonomicznej oraz wpływu na system ochrony zdrowia dotyczących oceny zasadności finansowania ustekinumabu (Stelara®) w leczeniu łuszczycy plackowatej u osób dorosłych (w wieku 18 lat i powyżej), którzy przestali reagować na leczenie lub mają przeciwwskazania lub nie tolerują innych metod leczenia ogólnego, w związku z uzgodnionymi zmianami w programie lekowym „Leczenie ciężkiej postaci łuszczycy plackowatej” (MZ 26/08/2015), obejmującymi obniżenie kryterium włączenia do programu dotyczące nasilenia procesu łuszczycowego (PASI > 10), oraz wydłużenie czasu leczenia w programie do 104 tygodni (uzgodniony program lekowy przedstawiono w rozdziale 1.5.).

1.2. Opis problemu decyzyjnego

1.2.1. Łuszczycyca (ICD-10: L40)

Łuszczycyca jest niezakaźną chorobą grudek-złuszczającą związaną z procesami zapalno-proliferacyjnymi w skórze, o przebiegu przewlekłym i nawrotowym (Kowzan-Korman 2003). Należy do grupy chorób autoimmunologicznych, o charakterze dziedzicznym. Nie jest chorobą bezpośrednio zagrażającą życiu, aczkolwiek wywiera ogromny wpływ na stan psychiczny, fizyczny i socjalny chorego. Może doprowadzić do kalectwa fizycznego i znacznego obniżenia komfortu życia (Łuczowska 2005).

1.2.2. Epidemiologia

Występowanie łuszczycy obserwuje się we wszystkich szerokościach geograficznych i u wszystkich ras. Jednakże można powiązać częstość występowania łuszczycy z szerokością geograficzną – jest ona częstsza w rejonach o chłodniejszym klimacie niż o klimacie gorącym (Chandran 2010). Najczęściej pojawia się wśród osób rasy białej, a najrzadziej u rasy czarnej. Jest jedną z najczęściej występujących chorób skóry. Istnieją jednak różnice w częstości jej występowania w poszczególnych regionach świata. Najczęściej choroba ta diagnozowana jest w północnych regionach Rosji i Norwegii (5-10% populacji), umiarkowane częstości występują natomiast w Niemczech, Danii, Stanach Zjednoczonych Ameryki (2-3% populacji), natomiast schorzenie to jest rzadkie u Indian Ameryki Północnej i Łacińskiej, u ludności zachodniej Afryki i Dalekiego Wschodu. W Polsce częstość występowania łuszczycy w populacji ogólnej ocenia się na poziomie około 2% (Kowzan-Korman 2003, Łuczowska 2005, Zimmermann-Górska 2014, AOTMiT 4/2015), natomiast współczynnik zapadalności wynosi 100,5/100 000 ludności (AOTM 92/2011). W dostępnym piśmiennictwie nie odnaleziono danych na temat chorobowości i zapadalności na ciężką postać łuszczycy plackowatej. Częstość występowania postaci umiar-

kowanych i ciężkich tej choroby w populacji polskiej to około 1-1,5% natomiast zapadalność to 1000-1500 przypadków rocznie (AOTMIT 4/2015). Łuszczycyca występuje z podobną częstością u kobiet i mężczyzn, jednak liczne badania donoszą o wcześniejszym występowaniu objawów choroby u kobiet niż u mężczyzn (Gudjonsson 2007). U około 2/3 chorych ma przebieg łagodny, natomiast u pozostałej 1/3 rozwijają się cięższe postaci łuszczycy. Pierwszy wysiew choroby może wystąpić w każdym wieku, obserwuje się jednak 2 szczyty pojawienia się pierwszych objawów: pierwszy przed 20.-30. rż., drugi – między 50. i 60. rż. (Kowzan-Korman 2003, Łuczowska 2005).

W okresie od września do grudnia 2008 roku dermatolodzy z Czech, Estonii, Węgier, Łotwy, Litwy, Polski, Rumunii, Słowacji i Słowenii przeprowadzili badania wśród 913 pacjentów z łuszczycą. Wyniki dla Estonii, Łotwy i Litwy, ze względu na zbyt małą liczbę pacjentów, analizowano łącznie i oznaczono je jako kraje bałtyckie. Wyniki badania zebrano w tabelach (Tabela 1 i Tabela 2).

Spśród chorych pochodzących z Polski prawie 61,2% stanowili mężczyźni. Średni wiek pacjentów w momencie wizyty u lekarza wynosił 47,9 lat zaś średnia wieku w momencie wystąpienia objawów oraz zdiagnozowania choroby wynosiła odpowiednio 28,5 i 29,5 lat. Średnia proporcja ciała zajęta przez chorobę (%BSA) u pacjentów z Polski wynosiła 28,2% (mediana 22%); średnia rozległość zmian łuszczycowych oraz ich nasilenie (PASI) wynosiło 13 (mediana 11,9); średnia ocena wpływu choroby na jakość życia (DLQI) przyjmowała wartość 10,8 (mediana 10) a średnia dla wizualnej skali analogowej (VAS) wyniosła 38,9 (mediana 36,5)(Palotai 2010).

W wyniku przeglądu literatury naukowej nie odnaleziono współczynników zapadalności (zachorowalności), chorobowości (rozpowszechnienia), ani umieralności odnoszących się bezpośrednio do zdefiniowanej polskiej populacji docelowej.

Tabela 1. Charakterystyka demograficzna i historia choroby pacjentów z łuszczycą plackowatą w poszczególnych krajach (opracowano na podstawie Palotai 2010).

Kraj	Liczba chorych (N)	Liczba mężczyzn (%) ^{b, e}	Średni wiek w momencie wizyty u lekarza (SD) [w latach] ^{a, b}	Średni wiek w momencie wystąpienia objawów (SD) [w latach] ^{a, c}	Średni wiek w momencie zdiagnozowania choroby (SD) [w latach] ^{a, c}
Kraje bałtyckie ^d	45	21 (50)	49,5 (14,2)	31,4 (15)	32,7 (15,2)
Czechy	156	95 (62,5)	45,3 (14,7)	25,6 (14,3)	26,5 (14,5)
Węgry	123	71 (59,2)	49,1 (11,9)	33,1 (14,8)	33,7 (15,3)
Polska	210	123 (61,2)	47,9 (15,2)	28,5 (16,2)	29,5 (16,2)
Rumunia	155	101 (66,4)	47,1 (14,2)	33 (15,4)	34,3 (15,7)
Słowacja	175	89 (51,4)	43,8 (14,9)	26,8 (14)	27,6 (14,1)
Słowenia	49	20 (42,6)	48,3 (13,3)	26,6 (13,6)	27,5 (14,4)
ŁĄCZNIE	913	520 (58,6)	46,8 (14,4)	29,1 (15,2)	30,1 (15,4)

a wartości wyrażone zostały w postaci średniej (w nawiasach podano SD);

b znamienne statystycznie różnice pomiędzy krajami ($p < 0,05$);

c znamienne statystycznie różnice pomiędzy krajami ($p < 0,001$);

d w Estonii, na Łotwie i na Litwie włączono po 15 pacjentów;

e wartości mogą nie sumować się do 100.

Tabela 2. Proporcja ciała zajęta przez chorobę (%BSA), rozległość zmian łuszczycowych oraz ich nasilenie (PASI), ocena wpływu choroby na jakość życia pacjentów z łuszczycą plackowatą (DLQI), wizualna skala analogowa (VAS) oraz satysfakcja lekarzy z wyników leczenia chorych w poszczególnych krajach (opracowano na podstawie Palotai 2010).

Kraj	% BSA*		PASI (0-72)*		DLQI (0-30)*		VAS (0-10 cm)*		Lekarze niezadowoleni z wyników leczenia pacjentów n (%) **
	Średnia (SD)	Mediana	Średnia (SD)	Mediana	Średnia (SD)	Mediana	Średnia (SD)	Mediana	
Kraje bałtyckie	39,5 (27,1)	34 (4-99)	23,2 (17,8)	15,3 (1,5-57,2)	9,7 (6,4)	9 (0-26)	58,4 (22,4)	58 (12-94)	16 (35,6)
Czechy	30,5 (20)	25,5 (1-87)	14 (10)	11,7 (0,3-58,4)	10,9 (6,4)	11 (0-29)	45,4 (25,4)	45,5 (3-97)	93 (59,6)
Węgry	28 (18,4)	26 (1-90)	14,6 (10,3)	12 (0,6-47,2)	9,7 (6,9)	9 (0-30)	39,9 (23,9)	35 (4-100)	76 (61,8)
<u>Polska</u>	<u>28,2</u> <u>(19,7)</u>	<u>22</u> <u>(2-99)</u>	<u>13</u> <u>(9)</u>	<u>11,9</u> <u>(1-58,2)</u>	<u>10,8</u> <u>(6)</u>	<u>10</u> <u>(1-29)</u>	<u>38,9</u> <u>(23)</u>	<u>36,5</u> <u>(2-98)</u>	<u>84 (40,2)</u>
Rumunia	36,9 (26,9)	29 (1-98)	20,2 (14,3)	17 (0,4-61,6)	14,4 (7,6)	15 (0-30)	56,1 (26)	60 (5-100)	104 (67,1)
Słowacja	21,1 (17,3)	17 (0,5-94)	13,4 (11,3)	10,5 (0,4-55,2)	11,4 (7,4)	11 (0-27)	38 (23,2)	36 (2-90)	75 (42,9)
Słowenia	17 (14,2)	13 (1-79)	6,7 (6,2)	4,8 (0,8-35,2)	11,2 (7,1)	9 (0-29)	41,8 (25,6)	43 (3-90)	34 (69,4)
ŁĄCZNIE	28,7 (21,5)	23 (0,5-99)	15 (11,8)	12 (0,3-61,6)	11,4 (7)	11 (0-30)	44 (25,2)	41 (2-100)	482 (52,9)

* znamienne statystycznie różnice między krajami ($p < 0,001$);

** wartości mogą nie sumować się do 100.

1.2.3. Etiologia i patofizjologia

Przebieg choroby jest uzależniony od różnych czynników środowiskowych, w wielu przypadkach zmiany łuszczycowe ustępują w okresie letnim, nasilając się zimą (Schön 2005). Coraz większe znaczenie w powstawaniu i utrzymywaniu się zmian łuszczycowych przypisuje się mechanizmom immunologicznym zależnym od limfocytów T (głównie Th1). Dochodzi do aktywacji, proliferacji oraz pobudzenia tych komórek do uwalniania cytokin prozapalnych sprzyjających nadmiernej proliferacji keratynocytów w warstwie podstawnej naskórka. Istotę procesu chorobowego stanowi przyspieszenie i nieprawidłowości w cyklu dojrzewania tych komórek. Charakterystyczną cechą łuszczycy jest ośmiokrotne skrócenie cyklu komórkowego (trwa on 3-4 dni w porównaniu z 28-dniami w komórkach prawidłowych). Następstwem przyspieszonego i niepełnego rogowacenia jest parakeratoza (Kowzan-Korman 2003, Lebwohl 2003, Łuczowska 2005, Schön 2005, Romańska-Gocka 2009).

Łuszczycy ma podłoże genetyczne. U około 30% pacjentów występują przypadki zachorowań w rodzinie. Prawdopodobieństwo wystąpienia łuszczycy, w przypadku gdy jeden z rodziców był dotknięty chorobą, wynosi 25% (Peters 2000, Łuczowska 2005). Łuszczycy jest chorobą warunkowaną wielogenowo, dziedziczną w sposób autosomalny dominujący z niekompletną penetracją genu. Najsilniejszy związek statystyczny choroby stwierdzono w odniesieniu do allela HLA-Cw6. Opierając się na badaniach genetycznych wyróżniono dwa typy łuszczycy (Kowzan-Korman 2003, Łuczowska 2005):

- Typ I (tzw. młodzieńczy, dziedziczny) z początkiem choroby przed 30 rż. Ten typ łuszczycy charakteryzują rozległe, wysiewne zmiany, ciężki przebieg, liczne nawroty i skłonność do erytrodemii. Nie stwierdza się natomiast łuszczycy krostkowej. Często występuje wśród członków rodziny. Ten typ jest związany w 80% z występowaniem antygenu HLA-Cw6. Typ I dotyczy ponad 75% wszystkich przypadków łuszczycy (Langley 2005);
- Typ II (tzw. dorosłych, sporadyczny) z początkiem choroby pomiędzy 50 a 70 rż., ujemnym wywiadem rodzinnym, łagodniejszym przebiegiem i słabym związkiem z HLA (tylko u 15% chorych). Ta postać choroby stanowi ok. 25% przypadków łuszczycy zwykłej (Wielowieyska-Szybińska 2012).

Do zapoczątkowania „reakcji łuszczycowej” u pacjenta predysponowanego genetycznie dochodzi najczęściej pod wpływem czynnika wyzwalającego – endo- lub egzogenego. Pierwszy wysiew łuszczycy u młodych osób często obserwuje się po przebytej infekcji paciorkowcowej gardła lub górnych dróg oddechowych (ok. 44% pacjentów). Istniejące ogniska bakteryjne (np. migdałki, zęby, zatoki, układ moczowo-płciowy) mogą prowokować nie tylko pierwszy rzut choroby, ale także powodować kolejne jej nawroty. Mechanizm prowokacji łuszczycy przez zakażenie zachodzi prawdopodobnie przy

udziale tzw. superantygenów, którymi mogą być antygeny bakteryjne, wirusowe, drożdżakowe czy pasożytnicze. Nawrót choroby mogą również wyzwać niektóre leki: pochodne litu, leki przeciwzimmnicze, β -blokery, ACE-inhibitory, niesteroidowe leki przeciwzapalne, salicylany, a także substancje biologicznie czynne – interferony czy interleukiny. Wiadomo również, że nagłe odstawienie steroidoterapii systemowej może prowokować rozwój łuszczycy krostkowej (Kowzan-Korman 2003, Łuczowska 2005).

Do innych czynników wyzwalających należy stres psychiczny. Jest on bardzo często podawanym przez pacjentów bodźcem wywołującym wysiewy łuszczycy. Liczne badania naukowe potwierdzają silną zależność pomiędzy stanem ośrodkowego układu nerwowego, a przebiegiem choroby (Basińska 2013). Wśród dodatkowych czynników mogących indukować zmiany łuszczycowe można wymienić czynniki endokrynne, nieprawidłową dietę, alkohol, palenie papierosów, urazy mechaniczne (Łuczowska 2005, Christophers 2007, Stawczyk 2011, Chandran 2010). Szeroko pojęty uraz zdrowej czy zmienionej chorobowo skóry może doprowadzić do powstania w miejscu jego zadziałania wysiewu nowych zmian łuszczycowych. Częstość występowania tego objawu u pacjentów z łuszczycą szacuje się na 11-75% przypadków. Czas jaki upływa od momentu doznania urazu do powstania zmian łuszczycowych wynosi zazwyczaj kilka dni, ale zmienia się w zależności od pacjenta (Camargo 2013).

Na wystąpienie choroby nie ma wpływu poziom wykształcenia, pochodzenie społeczne, zamożność czy wykonywany zawód (Chodorowska 2006).

1.2.4. Objawy

Łuszczycy objawia się występowaniem zazwyczaj symetrycznych, dobrze odgraniczonych, żywoczerwonych grudek, pokrytych srebrzystymi łuskami. Na podstawie różnorodności morfologicznej wykwitów skórnych (ich wielkości, kształtu i lokalizacji) oraz przebiegu choroby wyróżniono (Łuczowska 2005):

- łuszczycę zwykłą (z łac. *psoriasis vulgaris*),
- łuszczycę krostkową (z łac. *psoriasis pustulosa*),
- łuszczycę stawową (z łac. *psoriasis arthropatica*),
- erythrodermię łuszczycową (z łac. *erythrodermia psoriatica*).

W typowym obrazie łuszczycy zwykłej zmiany chorobowe zajmują: owłosioną skórę głowy, skórę łokci, kolan i wyprostnych powierzchni kończyn oraz okolice krzyżowej. Łuszczycy może jednak lokalizować się w każdej okolicy ciała, włączając narządy płciowe zewnętrzne, okolice odbytu i szparę międzypośladową. W każdym z głównych typów łuszczycy zmianom skórny mogą towarzyszyć zmiany

paznokciowe. Łuszczycę paznokci obserwuje się u ok. 1/3 pacjentów, odsetek ten zwiększa się w przypadku łuszczycy krostkowej i stawowej. Zmiany częściej dotyczą paznokci rąk – 50% pacjentów niż stóp – 35% pacjentów. Zmiany paznokciowe mogą być również jedynymi objawami w przebiegu choroby (Łuczowska 2005, Schön 2005).

Łuszczycą krostkową może towarzyszyć typowym dla łuszczycy zwykłej zmianom skórnym, może rozwinąć się na jej podłożu w przebiegu silnego stanu zapalnego, może w końcu występować jako czyista, odmienna postać łuszczycy. Występuje częściej u kobiet, ma mniejszy związek z antygenami HLA niż łuszczycy zwykła, rozwija się w późniejszym wieku, często towarzyszy cukrzycy i chorobom tarczycy, obserwuje się jej silny związek z paleniem papierosów. W obrębie tego typu wyróżnia się uogólnioną łuszczycę krostkową typu von Zumbusch – to najcięższa postać łuszczycy, często prowadząca do uogólnienia zmian skórnym (erythrodermii), przebiegająca z objawami ogólnymi (gorączka, złe samopoczucie, bóle stawowe). Skóra jest żywoczerwona, bolesna, pokryta rozległymi skupiskami drobnych, jałowych krostek. Krosty mogą zlewać się w ropne pęcherze, które złuszczają się w miarę przysychania. Łuszczycą stawową rozwija się u 5-30% pacjentów ze zmianami skórnymi, a u ok. 10-15% dolegliwości stawowe wyprzedzają zmiany skórne nawet o wiele lat. Zapalenie stawów może rozwinąć się bez zmian skórnym. Wśród odmian łuszczycowego zapalenia stawów (ŁZS) można wyróżnić: asymetryczne ŁZS (najczęstsza postać, może dotyczyć jednego lub niewielkiej liczby stawów), symetryczne ŁZS (klinicznie przypominające RZS, z zajęciem zarówno małych, jak i dużych stawów), łuszczycowe zeszywniające zapalenie stawów kręgosłupa (częstsze u mężczyzn, mogą być zajęte również stawy obwodowe, czasami dotaczają zmiany w oku) (Łuczowska 2005).

1.2.5. Stopnie ciężkości łuszczycy

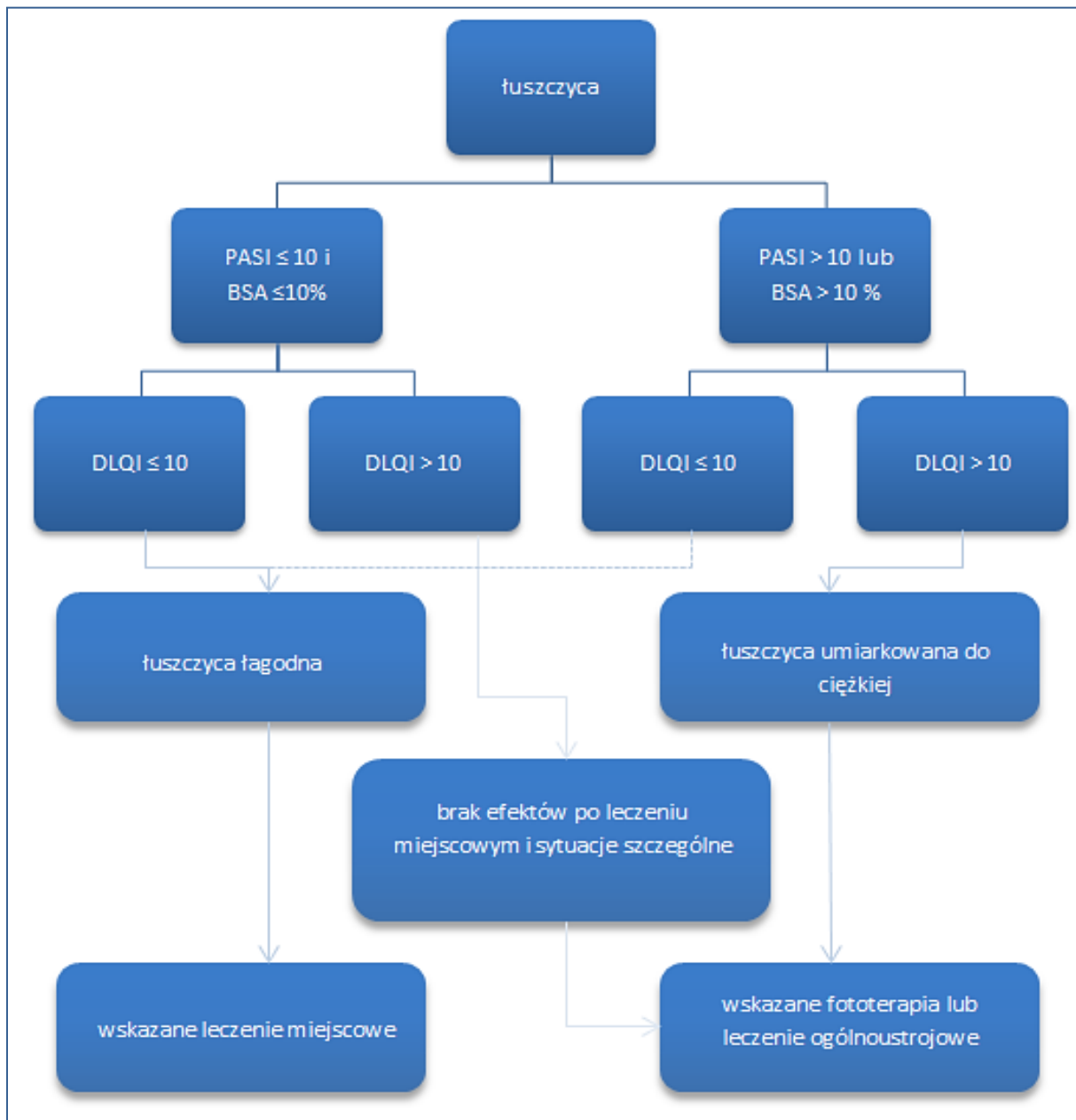
Zgodnie z opinią *National Psoriasis Foundation* łuszczycę klasyfikować można jako łagodną, umiarkowaną oraz ciężką, w zależności od zajętej powierzchni ciała (z ang. *Body Surface Area* – BSA). Szczegółowe kryteria pozwalające ocenić stopień ciężkości choroby zestawiono w tabeli poniżej. Powierzchnia dłoni dorosłego człowieka stanowi w przybliżeniu 1% powierzchni jego ciała (NPF 2014).

Tabela 3. Stopnie ciężkości łuszczycy wg *National Psoriasis Foundation* (NPF 2014).

Stopień ciężkości łuszczycy	Zajęta powierzchnia ciała (BSA)
łagodna	< 3%
umiarkowana	3 – 10%
ciężka	> 10%

Z kolei eksperci Polskiego Towarzystwa Dermatologicznego rekomendują zastosowanie dla polskich pacjentów skali opracowanej przez specjalistów z Unii Europejskiej, według której łuszczycę zwykłą można podzielić na łuszczycę łagodną i łuszczycę umiarkowaną do ciężkiej. Skala ta powstała w oparciu o wartości wskaźników PASI, BSA oraz DLQI. W przypadku pacjentów, którzy nie mogą lub nie potrafią wypełnić kwestionariusza DLQI (np. chorzy psychicznie), przy ocenie ciężkości łuszczycy można posłużyć się jedynie wskaźnikami PASI i BSA (*Szepietowski 2012*). Sposób klasyfikacji nasilenia choroby według tej skali oraz proponowany schemat leczenia przedstawia Rysunek 1. Ponadto w Analizie Weryfikacyjnej AOTMiT z dnia 13 marca 2015 r. odnaleziono informację, że w Polsce do leczenia w ramach świadczeń kontraktowanych szpitalnych 5.53.01.0001436 oraz 5.52.01.001490 kwalifikowani są pacjenci z ciężką postacią łuszczycy rozumianą jako PASI > 10, BSA > 10% i DLQI > 10 (*AOTMiT 4/2015*). Definicja ta odpowiada zmianom proponowanym w uzgodnionym programie lekowym „Leczenie ciężkiej postaci łuszczycy plackowatej” (*MZ 26/08/2015*), obejmującymi obniżenie kryterium włączenia do leczenia ustekinumabem w ramach programu dotyczące nasilenia procesu łuszczycowego do PASI > 10.

Rysunek 1. Klasyfikacja nasilenia łuszczycy zwyczajnej i proponowany schemat leczenia choroby (opracowano na podstawie Szepietowski 2012).



1.2.6. Leczenie

Leczenie łuszczycy doprowadza jedynie do remisji zmian, ale nie eliminuje choroby na stałe. Terapię, z okresowymi przerwami, kontynuuje się do końca życia (Kowzan-Korman 2003).

Podstawą kontroli łuszczycy jest leczenie zewnętrzne, które u większości pacjentów (około 70-80%) okazuje się wystarczające. W przypadku łuszczycy umiarkowanej i ciężkiej należy rozważyć zastosowanie światłolecznictwa, leczenia systemowego lub połączenia obu terapii (Schön 2005).

1.2.6.1. Leczenie zewnętrzne

Leczenie zewnętrzne przebiega w dwóch fazach. Najpierw stosuje się leki złuszczające, zawierające 5-10% kwas salicylowy lub mocznik z dodatkiem 3-5% siarki, które w ciągu 1-3 dni powodują usunięcie łuski. Połączenie kwasu salicylowego z mocznikiem powoduje lepsze nawodnienie i złuszczenie warstwy rogowej oraz uwalnianie kwasu salicylowego do skóry, a skojarzenie z kortykosteroidami zwiększa ich wchłanianie i poprawia efekt terapeutyczny (Kowzan-Korman 2003).

Jednak przy długotrwałym stosowaniu preparatów kwasu salicylowego na duże powierzchnie skóry (szczególnie pod okluzją i w wypadku dzieci) należy pamiętać o możliwości toksycznego działania ogólnoustrojowego (Łuczowska 2005).

Po zastosowaniu leczenia złuszczającego, wprowadza się leki redukujące, bezpośrednio oddziałujące na nadmierną proliferację i hamujące stan zapalny. Lekiem z wyboru w leczeniu łuszczycy jest cignolina stosowana w stężeniach od 0,03% do 2% w postaci gotowych i robionych preparatów. Zmniejsza ona aktywność mitotyczną naskórka i powoduje zwykle długą remisję, ale z powodu uciążliwości stosowania (silne działanie drażniące, przebarwienia skóry, plamienie odzieży) nie jest preparatem chętnie używanym przez pacjentów w warunkach leczenia domowego (Kowzan-Korman 2003). Cignolina stosowana jest bądź w monoterapii lub w skojarzeniu z fototerapią. Działanie podobne do cignoliny wykazują dziegcie (Łuczowska 2005).

W warunkach ambulatoryjnych najczęściej stosowaną grupą leków są kortykosteroidy, które szybko doprowadzają do poprawy stanu skóry. Wadą tych preparatów jest krótki czas remisji oraz zjawisko zmniejszania się ich skuteczności w miarę stosowania, co wymusza używanie coraz silniejszych preparatów. Po dłuższym czasie obserwuje się u chorych szereg działań niepożądanych: zaniki skóry, teleangiektazje, rozstępy, trądzik posteroïdowy, zmiany typu *dermatitis perioralis*, zwiększenie podatności skóry na zakażenie oraz działanie ogólnoustrojowe związane z wchłanianiem się leku do krwiobiegu (Kowzan-Korman 2003).

Pochodne witaminy D3 – kalcipotriol, takalcitol i kalcitriol stanowią jedną z najważniejszych grup preparatów stosowanych we współczesnym leczeniu zewnętrznym łuszczycy. Działają antyproliferycyjne, immunomodulująco i przeciwzapalnie (Łuczowska 2005). W czasie kuracji konieczne jest ograniczenie ilości preparatu i powierzchni leczonych zmian, gdyż głównym działaniem ubocznym tych leków jest wpływ na gospodarkę wapniowo-fosforanową. Ostrożnie należy je stosować również w obrębie skóry owłosionej głowy i twarzy, gdyż wykazują miejscowe działanie drażniące. Znaczną poprawę kliniczną uzyskuje się poprzez łączenie tych preparatów z naświetlaniem promieniowaniem nadfioletowym (UV), szczególnie UVB. W miejscowym leczeniu łuszczycy znalazł też zastosowanie

retinoid – Tazaroten. Normalizuje on akantozę, działa przeciwproliferacyjnie oraz przeciwzapalnie (Kowzan-Korman 2003).

1.2.6.2. Światłolecznictwo

Najstarszą metodą leczenia zaawansowanych postaci łuszczycy jest fototerapia. Naświetlanie promieniami UVB o szerokim zakresie długości fali wywołuje długie okresy remisji, przy nieznacznych działaniach niepożądanych (Kowzan-Korman 2003). Promieniowanie to działa bardziej powierzchownie, ograniczając się do oddziaływania na naskórek. Dla zwiększenia efektu terapeutycznego stosuje się skojarzenie UVB-terapii z dziegciem (metoda Goeckermana) lub z dziegciem i cignoliną (metoda Ingrama), a także z pochodnymi witaminy D3 (Łuczkowska 2005).

Fotochemioterapia polega na podawaniu doustnym lub zewnętrznym psoralenów i naświetlaniu skóry promieniami UVA o długości 320-400 nm (tzw. PUVA) (Kowzan-Korman 2003). Promieniowanie UVA działa nie tylko na procesy toczące się w naskórku, ale oddziałuje również na skórę właściwą, wywołując silne działanie immunomodulujące. PUVA przynosi bardzo korzystne efekty terapeutyczne, z długimi okresami remisji. Skojarzenie PUVA z leczeniem zewnętrznym podnosi jeszcze tę efektywność, a także, przez możliwość obniżenia całkowitej dawki promieniowania, zmniejsza ryzyko odległych powikłań UV-terapii (Łuczkowska 2005). Do działań niepożądanych tej metody można zaliczyć: zaćmę, przedwczesne starzenie się skóry i raka skóry, zmniejszenie odporności, uszkodzenie wątroby, rzadziej wywoływanie chorób autoimmunologicznych. Odmianą terapii PUVA jest tzw. PUVA – kąpielowa. Psoraleny dostają się do skóry chorego podczas kąpieli w ich wodnym roztworze. Do jej zalet należy unikanie zaburzeń ze strony przewodu pokarmowego, mniejsze ryzyko karcynogenezy, niewystępowanie zaćmy (Kowzan-Korman 2003).

1.2.6.3. Balneoterapia i inne formy leczenia

Pomocniczą formą leczenia jest balneoterapia, pobyty sanatoryjne i klimatoterapia (helioterapia). Korzystne działanie wywiera nasłonecznienie w połączeniu z kąpielami w morskiej wodzie. Istotnym, wspomagającym elementem leczenia łuszczycy jest także psychoterapia, zalecana zwłaszcza u osób młodych, mających problemy z zaakceptowaniem choroby (Kowzan-Korman 2003).

1.2.6.4. Leczenie systemowe

U pacjentów z lżejszymi postaciami łuszczycy, u których zmiany skórne zajmują poniżej 25% powierzchni ciała, wystarczające jest leczenie miejscowe. Leczenie ogólne jest wskazane, gdy: zmiany zajmują powyżej 25% powierzchni ciała, występuje oporność na leczenie miejscowe, choroba znac-

nie obciąża psychicznie chorego lub uniemożliwia wykonywanie pracy zawodowej, pacjent choruje na łuszczycę krostkową, stawową lub erytrodermię łuszczycową (Kowzan-Korman 2003).

W leczeniu ogólnym łuszczycy stosuje się retinoidy – aromatyczne pochodne witaminy A. Normalizują one proces proliferacji i różnicowania keratynocytów, ograniczają stan zapalny i wywierają efekt immunomodulacyjny. Spośród ich działań niepożądanych najistotniejsze jest działanie teratogenne (Kowzan-Korman 2003).

Metotreksat znalazł zastosowanie w leczeniu ciężkich postaci łuszczycy, głównie stawowej. Ze względu na liczne działania uboczne metotreksatu (m.in. hepatotoksyczność, nefrotoksyczność, aplazję szpiku, teratogenność) podczas terapii należy monitorować czynność wątroby, nerek, obraz krwi oraz zalecać skuteczną antykoncepcję (Łuczowska 2005).

Cyklosporyna przynosi znaczną redukcję zmian łuszczycowych, jednak po odstawieniu leku dochodzi zazwyczaj do szybkiego nawrotu choroby. Podczas leczenia obowiązuje monitorowanie czynności nerek (znaczną nefrotoksyczność), ciśnienia tętniczego i obrazu krwi (Łuczowska 2005). W ciężkich przypadkach łuszczycy dopuszczalne jest łączenie metotreksatu i cyklosporyny (Kowzan-Korman 2003).

Takrolimus stosowany ogólnie w terapii łuszczycy wykazuje kilkadziesiąt razy silniejsze działanie immunosupresyjne niż cyklosporyna (Kowzan-Korman 2003). Duże zainteresowanie w leczeniu łuszczycy wywołuje takrolimus w postaci maści, dotychczasowe doniesienia nie wykazują jednak dużej skuteczności preparatu w leczeniu tego schorzenia (Łuczowska 2005).

W leczeniu ciężkich odmian łuszczycy niektórzy autorzy polecają estry kwasu fumarowego. Używa się mieszaniny estrów kwasu: dimetylowego, monoetylowego i monometylowego. Powodują one wzrost wewnątrzkomórkowego stężenia wapnia, co normalizuje proliferację keratynocytów. Mają także działanie immunosupresyjne. Substancje te powodują jednak szereg działań niepożądanych: napady rumień twarzy, dolegliwości ze strony przewodu pokarmowego, leukopenię, limfopenię, eozynofilię, uszkodzenie wątroby i nerek (Kowzan-Korman 2003).

1.2.6.4.1. Leczenie biologiczne

Większość metod leczenia łuszczycy jest w dużym stopniu skuteczna w ramach terapii krótkotrwałej, jednak przewlekła kontrola objawów choroby niejednokrotnie jest trudna do osiągnięcia ze względu na profil bezpieczeństwa większości leków, który ogranicza ich długotrwałe stosowanie (Schön 2005). Dlatego istotne znaczenie ma najnowsza grupa leków wykorzystywanych w leczeniu łuszczycy. Są to substancje wpływające bezpośrednio na układ immunologiczny, w postaci bardzo selektywnych im-

munomodulatorów, które wybiórczo blokują albo wybrane receptory na komórkach układu immunologicznego, albo odpowiednie cytokiny, lub ich receptory (Łuczowska 2005). Kluczową cytokiną w chorobach zapalnych jest TNF- α , stąd w leczeniu łuszczycy znalazły zastosowanie takie leki biologiczne jak: etanercept (rekombinowany, ludzki, rozpuszczalny receptor dla TNF- α), infliksymab (chimerowe, ludzko-mysie przeciwciało skierowane bezpośrednio przeciw TNF- α) oraz adalimumab (rekombinowane, humanizowane przeciwciało przeciw TNF- α). Preparaty te kompetencyjnie hamują łączenie się TNF- α z jego powierzchniowymi receptorami komórkowymi, co w rezultacie sprawia, że TNF staje się biologicznie nieaktywny (Kowzan-Korman 2003, Lebwohl 2003, Schön 2005).

Do leków biologicznych wpływających na czynność limfocytów T należą także efalizumab (rekombinowane, humanizowane przeciwciało monoklonalne, które wiąże się specyficznie z CD11a, podjednostką LFA-1 na powierzchni limfocytów, co ogranicza ich wiązanie do innych typów komórek), oraz alefacept (białko fuzyjne LFA-3/IgG) (Lebwohl 2003, Schön 2005). Należy jednak zaznaczyć, że alefacept nigdy nie został dopuszczony do sprzedaży na rynku europejskim a stosowanie efalizumabu zostało zakazane ze względu na powodowane przez ten lek poważne działania niepożądane (Kofod 2015).

Innymi cytokinami odgrywającymi istotną rolę w procesie łuszczycowym są interleukiny IL-12 i IL-23. Interleukiny te zbudowane są z dwóch podjednostek, z których podjednostka p40 (o masie 40 kDa) jest wspólna dla obu cytokin natomiast drugą podjednostkę IL-12 stanowi p35 o masie 35 kDa a w przypadku IL-23 p19 o masie 19kDa. IL-23 jest niezbędna do różnicowania limfocytów Th17, które są zaangażowane w wytwarzanie cytokin prozapalnych w czasie procesu łuszczycowego. W przypadku IL-12 wykazano wielorakie sposoby oddziaływania na limfocyty T oraz komórki NK (*natural killer*). Z podjednostką p40 oddziałuje ustekinumab - w pełni ludzkie przeciwciało monoklonalne IgG1k przeciw interleukinie IL-12/23. Innym w pełni ludzkim przeciwciałem monoklonalnym IgG1k, dopuszczonym w 2015 r. do stosowania w Unii Europejskiej przez Europejską Agencję ds. Leków (EMA, ang. *European Medicines Agency*), jest sekukinumab (Cosentyx), który selektywnie wiąże się z IL-17A (Kofod 2015).

Wiele badań klinicznych poświęconych jest zastosowaniu małowcząsteczkowych inhibitorów modulujących szlaki sygnałowe, spośród których do obrotu przez EMA został dopuszczony apremilast (Otezla). Jest on doustnym inhibitorem fosfodiesterazy 4 (PDE4), który obniżając jej poziom prowadzi do wzrostu stężenia wewnątrzkomórkowego cAMP, co wtórnie prowadzi do zmniejszenia odpowiedzi zapalnej poprzez modyfikację ekspresji TNF- α , IL-23, IL-17 i innych cytokin zapalnych (ChPL Otezla 2015).

1.3. Obecna praktyka kliniczna

Sposób leczenia łuszczycy uzależniony jest od stopnia zaawansowania zmian skórnych. W przypadku łagodnego nasilenia choroby, podstawowym sposobem terapii jest stosowanie preparatów o działaniu miejscowym (złuszczającym, redukującym, emolientów), w tym analogów witaminy D3, steroidów i retinoidów (*Murphy 2011*). Większe nasilenie zmian chorobowych wiąże się z koniecznością rozszerzenia metod leczniczych o fototerapię oraz wdrożenie leczenia systemowego przy pomocy cyklosporyny, glikokortykosteroidów podawanych ogólnoustrojowo lub acytretyny. W przypadku dalszego braku skuteczności, do leczenia włączane są leki biologiczne.

W opublikowanej 13 sierpnia 2012 r Analizie Weryfikacyjnej AOTMiT eksperci kliniczni wskazują, że w Polsce w leczeniu ciężkich postaci łuszczycy pospolitej u osób dorosłych stosuje się zarówno terapię miejscową, systemową jak i fotochemioterapię, a w licznych przypadkach terapię skojarzoną (np. leki miejscowe + fototerapia, retinoidy + PUVA). Dodatkowo każdą z terapii uzupełnia się leczeniem miejscowym. W przypadku niepowodzenia lub niemożliwości zastosowania leczenia wymienionymi terapiami eksperci wskazywali na możliwość zastosowania leczenia biologicznego (*AOTM 044/2012*).

Aktualnie, zgodnie z Obwieszczeniem Ministra Zdrowia w sprawie wykazu refundowanych leków, środków spożywczych specjalnego przeznaczenia żywieniowego oraz wyrobów medycznych (*MZ 26/08/2015*) ustekinumab, infliksymab, adalimumab i etanercept zostały uwzględnione jako leki dostępne w ramach programu lekowego leczenia łuszczycy plackowatej (ICD-10 L 40.0). Opis aktualnie obowiązującego programu zaprezentowano w rozdziale 1.4.

1.4. Program leczenia ciężkiej postaci łuszczycy plackowatej (ICD-10 L 40.0)

Aktualnie obowiązujący, zgodnie z Obwieszczeniem Ministra Zdrowia w sprawie wykazu refundowanych leków, środków spożywczych specjalnego przeznaczenia żywieniowego oraz wyrobów medycznych (*MZ 26/08/2015*) program leczenia ciężkiej postaci łuszczycy plackowatej zamieszczono w tabeli poniżej (Tabela 4).

Tabela 4. Program leczenia ciężkiej postaci łuszczycy plackowatej (ICD-10 L 40.0), MZ 26/06/2015.

Zakres świadczenia gwarantowanego		
Świadczeniobiorcy	Schemat dawkowania leków w programie	Badania diagnostyczne wykonywane w ramach programu
<p>1. Kryteria kwalifikacji:</p> <p>1. Pacjent jest kwalifikowany do programu przez Zespół Koordynacyjny do Spraw Leczenia Biologicznego w Łuszczycy Plackowatej powoływany przez Prezesa Narodowego Funduszu Zdrowia. Zgłoszenie pacjenta do kwalifikacji odbywa się za pośrednictwem aplikacji komputerowej wskazanej przez Prezesa Narodowego Funduszu Zdrowia.</p> <p>2. Do programu kwalifikowani są pacjenci spełniający łącznie następujące kryteria:</p> <ol style="list-style-type: none"> 1) pacjenci w wieku: <ol style="list-style-type: none"> a) 18 lat i powyżej albo b) 6 lat i powyżej - w przypadku kwalifikacji do terapii etanerceptem; 2) pacjenci: <ol style="list-style-type: none"> a) ciężką postacią łuszczycy plackowatej albo b) z umiarkowaną lub ciężką postacią łuszczycy plackowatej – w przypadku kwalifikacji do terapii infliksymabem, -którzy przestali reagować na leczenie lub mają przeciwwskazania, lub nie tolerują innych metod leczenia ogólnego; 3) pacjenci, u których uzyskano następującą ocenę nasilenia procesu łuszczycowego ze wskaźnikami: <ol style="list-style-type: none"> a) PASI większym niż 18 - w przypadku kwalifikacji do terapii adalimumabem, etanerceptem lub ustekinumabem, albo PASI większym niż 10 – w przypadku kwalifikacji do terapii infliksymabem oraz b) DLQI (ewentualnie CDLQI) większym niż 10, oraz c) BSA większym niż 10; 4) pacjenci, u których w okresie poprzedzającym kwalifikację do programu nie uzyskano poprawy po leczeniu z zastosowaniem co najmniej dwóch różnych, a w przypadku pacjentów od 6 do 18 roku życia – co najmniej jednej metody kla- 	<p>A. Dawkowanie:</p> <p>1. Dorośli:</p> <p>Infliksymab: Dawkę 5 mg/kg masy ciała należy podawać w infuzji dożylniej w tygodniach 0,2,6, a następnie co 8 tygodni.</p> <p>Adalimumab: Dawka początkowa adalimumabu u dorosłych pacjentów wynosi 80 mg podskórnie, a następnie po upływie jednego tygodnia od podania dawki początkowej stosuje się dawkę 40 mg podskórnie co drugi tydzień.</p> <p>Etanercept: Dawkę 25 mg podawać dwa razy w tygodniu podskórnie lub 50 mg raz w tygodniu. W uzasadnionych przypadkach można stosować dawkę 50 mg dwa razy w tygodniu przez okres do 12 tygodni, a następnie w przypadku uzyskania pozytywnej odpowiedzi na leczenie kontynuować podawanie dawki 25 mg dwa razy w tygodniu lub 50 mg raz w tygodniu.</p> <p>Ustekinumab: Dawkę początkową 45 mg podać podskórnie, następnie 45 mg po 4 tygodniach, a potem 45 mg co 12 tygodni. U pacjentów z masą ciała powyżej 100 kg dawka początkowa wynosi 90 mg podawana podskórnie, następnie ta sama dawka po 4 tygodniach, a potem co 12 tygodni.</p> <p>2. Dzieci i młodzież w wieku od 6 do 18 lat:</p> <p>Etanercept: Dawkę 0,8 mg/kg m.c. do maksymalnej dawki 50 mg podawać raz w tygodniu.</p>	<p>A. Badania przy kwalifikacji:</p> <ol style="list-style-type: none"> 1. morfologia krwi z rozmazem; 2. badanie ogólne moczu; 3. odczyn Biernackiego OB; 4. aminotransferaza asparaginianowa AspAT; 5. aminotransferaza alaninowa AlAT; 6. kreatynina i mocznik w surowicy; 7. próba tuberkulinowa lub test Quantiferon; 8. RTG klatki piersiowej z opisem (maksymalnie do 3 miesięcy przed kwalifikacją); 9. EKG z opisem (w przypadku pacjentów w wieku od 6 do 18 lat – do decyzji lekarza prowadzącego); 10. antygeny HBS; 11. przeciwciała anti-HCV (w przypadku pozytywnego wyniku należy oznaczyć PCR HCV metodą ilościową); 12. przeciwciała anti-HIV; 13. przeciwciała przeciwko <i>Borrelia burgdorferi</i>; 14. USG jamy brzusznej; 15. ASO; 16. przeciwciała ANA; 17. VDRL; 18. konsultacje lekarskie w kierunku ognisk sięjących (laryngologiczna, stomatologiczna, ginekologiczna); 19. wykluczenie ciąży; 20. wykonanie zdjęć miejsc dotkniętych łuszczycą (w celu dołączenia zdjęć-plików *.jpg do dokumentacji przekazywanej do Zespołu Koordynacyjnego); 21. CRP. <p>B. Monitorowanie leczenia.</p> <ol style="list-style-type: none"> 1. Monitorowanie terapii infliksymabem - po 6 tygodniach (+/-7dni) oraz po 14 tygodniach (+/-7dni) od pierwszego

Zakres świadczenia gwarantowanego

sycznej terapii ogólnej:

- a) leczenie metotreksatem w dawce co najmniej 15mg/tydzień (w przypadku pacjentów od 6 do 18 roku życia – w dawce od 15 mg/m²/tydzień do co najmniej 15 mg/tydzień), oceniane po trzech miesiącach,
- b) leczenie retinoidami w dawce nie mniejszej niż 0,5 mg/kg m.c./dobę, oceniane po dwóch miesiącach,
- c) leczenie cyklosporyną w dawce od 3 do 5 mg/kg m.c./dobę, oceniane po trzech miesiącach,
- d) leczenie metodą PUVA (psoralen+UVA), oceniane po trzech miesiącach (nie dotyczy pacjentów poniżej 18 roku życia)

- lub pacjenci, u których występują przeciwwskazania do stosowania wyżej wymienionych metod terapii ogólnej, przy czym przeciwwskazania do stosowania terapii ogólnej muszą być oparte na Charakterystyce Produktu Leczniczego lub aktualnej wiedzy medycznej,

- lub pacjenci, u których wystąpiły działania niepożądane po stosowaniu wyżej wymienionych metod terapii ogólnej uniemożliwiające ich kontynuowanie.

3. Do programu kwalifikowani są również pacjenci, uprzednio leczeni etanerceptem w ramach hospitalizacji według jednorodnych grup pacjentów (JGP) pod warunkiem, że przed rozpoczęciem terapii spełniali kryteria włączenia do programu oraz nie spełnili kryteriów zakończenia udziału w programie.

4. W przypadku kobiet i miesiączkujących dziewcząt wymagana jest zgoda na świadomą kontrolę urodzeń w czasie leczenia oraz przez:

- 1) 15 tygodni od podania ostatniej dawki ustekinumabu albo
- 2) 5 miesięcy od podania ostatniej dawki adalimumabu, albo
- 3) 6 miesięcy od podania ostatniej dawki etanerceptu

2. Kryteria stanowiące przeciwwskazania do udziału w programie:

1. ciąża lub laktacja;

podania infliksymabu, a następnie co 16 tygodni (+/- 7dni) należy wykonać:

- 1) morfologię krwi z rozmazem,
 - 2) odczyn Biernackiego OB,
 - 3) CRP,
 - 4) aminotransferazę alaninową ALAT,
 - 5) aminotransferazę asparaginową AspAT,
 - 6) stężenie kreatyniny i mocznika w surowicy,
 - 7) poziom bilirubiny,
 - 8) ocenę nasilenia zmian łuszczycowych w skali PASI, DLQI i BSA. Ponadto, w 14, 46, 94 tygodniu od podania pierwszej dawki infliksymabu, do dokumentacji dołączyć zdjęcia-pliki *.jpg, tak jak przy kwalifikacji do programu. Leczenie może być kontynuowane u pacjentów, u których uzyskano w 14 tygodniu terapii adekwatną odpowiedź na leczenie. Ostateczną decyzję o kontynuacji leczenia podejmuje lekarz prowadzący po uzyskaniu akceptacji Zespołu Koordynacyjnego do Spraw Leczenia Biologicznego w Łuszczycy Plackowatej;
 - 9) wywiad lekarski dotyczący efektów leczenia i możliwych działań niepożądanych;
2. Monitorowanie terapii ustekinumabem albo adalimumabem - po 4 tygodniach (+/-7dni) od pierwszego podania leku, a następnie co 12 tygodni (+/-7dni), należy wykonać:
- 1) morfologię krwi z rozmazem,
 - 2) odczyn Biernackiego OB,
 - 3) CRP,
 - 4) aminotransferazę alaninową ALAT,
 - 5) aminotransferazę asparaginową AspAT,
 - 6) stężenie kreatyniny w surowicy,
 - 7) ocenę nasilenia zmian łuszczycowych w skali PASI, DLQI i BSA. Ponadto, w 28 tygodniu od podania pierwszej dawki ustekinumabu albo w 16 i 28 tygodniu od podania pierwszej dawki adalimumabu, a następnie w 40 tygodniu, do dokumentacji dołączyć zdjęcia- pliki*.jpg, tak jak przy kwalifikacji do programu.

Leczenie może być kontynuowane u pacjentów,

Zakres świadczenia gwarantowanego

2. nadwrażliwość na substancję czynną lub pomocniczą leku;
3. czynne lub utajone infekcje wirusowe, bakteryjne, grzybicze i pierwotniakowe, zwłaszcza zakażenia HIV, HBV i HCV oraz *Mycobacterium tuberculosis* (z wyjątkiem infekcji *Propionibacterium acnes* oraz nawrotowej opryszczki);
4. toczeń rumieniowaty układowy;
5. choroba demielinizacyjna;
6. ciężka niewydolność układu krążenia (NYHA III i NYHA IV);
7. czynna choroba nowotworowa lub choroba nowotworowa, której leczenie zakończono w ostatnich 5 latach (z wyjątkiem raka podstawnomórkowego skóry);
8. pancytopenia i niedokrwistość aplastyczna.

3. Kryteria i warunki zmiany terapii:

1. u pacjenta będącego w trakcie terapii, u którego występuje adekwatna odpowiedź na zastosowane leczenie, terapię prowadzi się z użyciem substancji czynnej, która wywołała taką odpowiedź;
2. zmiana terapii na leczenie inną substancją czynną wymaga każdorazowo uzyskania zgody Zespołu Koordynacyjnego do Spraw Leczenia Biologicznego w Łuszczycy Plackowatej;
3. zamiana terapii możliwa jest tylko w następujących przypadkach:
 - 1) wystąpienie nadwrażliwości na substancję czynną lub substancje pomocnicze lub
 - 2) wystąpienie istotnych działań niepożądanych związanych z podaniem substancji czynnej, których uniknięcie jest możliwe po podaniu innej substancji czynnej, lub
 - 3) stwierdzenie innych, potwierdzonych badaniem pacjenta, przeciwwskazań do podawania substancji czynnej leku biologicznego.
4. W ramach programu lekowego nie jest możliwa zmiana terapii jeżeli podczas kwalifikacji pacjent nie spełnił kryterium wartości PASI powyżej 18.
5. W ramach leczenia łuszczycy plackowatej nie jest możliwe zastosowanie więcej niż 2 inhibitorów TNF alfa.

u których uzyskano adekwatną odpowiedź na leczenie ustekinumabem w 28, a następnie 40 tygodniu albo adalimumabem w 16, a następnie 28 tygodniu. Ostateczną decyzję o kontynuacji leczenia podejmuje lekarz prowadzący po uzyskaniu akceptacji Zespołu Koordynacyjnego do Spraw Leczenia Biologicznego w Łuszczycy Plackowatej,

- a) wywiad lekarski dotyczący efektów leczenia i możliwych działań niepożądanych;
3. Monitorowanie terapii etanerceptem - po 4 tygodniach (+/-7dni) oraz po 12 tygodniach (+/-7dni) od pierwszego podania leku, a następnie co 12 tygodni (+/-7dni) należy wykonać:
 - 1) morfologię krwi z rozmazem,
 - 2) odczyn Biernackiego OB,
 - 3) CRP,
 - 4) aminotransferazę alaninową ALAT,
 - 5) aminotransferazę asparaginową AspAT,
 - 6) stężenie kreatyniny i mocznika w surowicy,
 - 7) poziom bilirubiny,
 - 8) ocenę nasilenia zmian łuszczycowych w skali PASI, DLQI (ew. CDLQI) i BSA. Ponadto, w 12 i 24 tygodniu od podania pierwszej dawki etanerceptu, do dokumentacji dołączyć zdjęcia-pliki *.jpg, tak jak przy kwalifikacji do programu. Leczenie może być kontynuowane u pacjentów, u których uzyskano w 12 tygodniu terapii adekwatną odpowiedź na leczenie. Ostateczną decyzję o kontynuacji leczenia podejmuje lekarz prowadzący po uzyskaniu akceptacji Zespołu Koordynacyjnego do Spraw Leczenia Biologicznego w Łuszczycy Plackowatej;
 - 9) wywiad lekarski dotyczący efektów leczenia i możliwych działań niepożądanych;
4. co najmniej raz na 365 dni należy wykonać EKG i RTG klatki piersiowej lub test Quantiferon;
5. w przypadku pacjentów z pozytywnym wynikiem badania na obecność przeciwciał anty-HCV należy co 12 tygodni

Zakres świadczenia gwarantowanego

4. Kryteria zakończenia udziału w programie

1. brak adekwatnej odpowiedzi na leczenie stwierdzony w przypadku nieuzyskania poprawy klinicznej to znaczy: zmniejszenia wartości PASI o 75% albo nieuzyskania poprawy wskaźnika PASI w przedziale 50-75% wraz z jednoczesnym nieuzyskaniem poprawy jakości życia ocenionej za pomocą skali DLQI (ew. CDLQI) o minimum 5 punktów lub
2. utrata odpowiedzi na leczenie po uzyskaniu adekwatnej odpowiedzi na leczenie to znaczy:
 - a. PASI większy niż 10 – jeżeli w czasie kwalifikacji wskaźnik PASI był mniejszy niż 18 albo PASI większy niż 18 – jeżeli w czasie kwalifikacji wskaźnik PASI był większy niż 18 oraz
 - b. BSA większy niż 10, oraz
 - c. DLQI (ew. CDLQI) większy niż 10, lub
3. wystąpienie działań niepożądanych takich jak:
 - a) reakcja alergiczna na lek;
 - b) zakażenie o ciężkim przebiegu;
 - c) objawy niewydolności nerek, serca, płuc, wątroby;
 - d) pancytopenia i niedokrwistość aplastyczna;
 - e) stwierdzenie choroby nowotworowej;
 - f) stwierdzenie wykładników wskazujących na rozwój ciężkiej choroby ogólnoustrojowej o podłożu autoimmunologicznym, jeżeli nie ustąpiły po przerwaniu terapii biologicznej bądź zastosowaniu odpowiedniego leczenia;
 - g) inne, wymienione w przeciwwskazaniach do udziału w programie

4. Określenie czasu leczenia w programie:

1. Leczenie trwa do czasu podjęcia przez lekarza prowadzącego decyzji o wyłączeniu pacjenta z programu, zgodnie z kryteriami przedstawionymi w opisie przedmiotowego programu. Leczenie w ramach programu należy kontynuować do momentu osiągnięcia remisji, jednak nie dłużej niż:
 - 1) do 96 tygodni – w przypadku terapii infliksymabem,

wykonać oznaczenie PCR HCV metodą ilościową.
6.

C. Monitorowanie programu:

1. gromadzenie w dokumentacji medycznej pacjenta danych dotyczących monitorowania leczenia i każdorazowe ich przedstawianie na żądanie kontrolerów Narodowego Funduszu Zdrowia;
2. uzupełnienie danych zawartych w rejestrze (SMPT) dostępnym za pomocą aplikacji internetowej udostępnionej przez OW NFZ, z częstotliwością zgodną z opisem programu oraz na zakończenie leczenia;
3. przekazywanie informacji sprawozdawczo-rozliczeniowych do NFZ: informacje przekazuje się do NFZ w formie papierowej lub w formie elektronicznej, zgodnie z wymaganiami opublikowanymi przez Narodowy Fundusz Zdrowia

Zakres świadczenia gwarantowanego

2) do 48 tygodni – w przypadku terapii ustekinumabem lub adalimumabem

3) do 24 tygodni – w przypadku terapii etanerceptem.

2. W uzasadnionych przypadkach potwierdzonych decyzją Zespołu Koordynacyjnego do Spraw Leczenia Biologicznego w Łuszczycy Plackowatej, u niektórych pacjentów można zastosować w ramach programu terapię trwającą powyżej:

- a. 96 tygodni - w przypadku terapii infliksymabem;
- b. 48 tygodni - w przypadku terapii ustekinumabem lub adalimumabem)
- c. 24 tygodni - w przypadku terapii etanerceptem

- przy czym długość trwania takiej terapii określa Zespół Koordynacyjny do Spraw Leczenia Biologicznego w Łuszczycy Plackowatej.

3. Terapię i udział pacjenta w programie należy przerwać w przypadku nie uzyskania adekwatnej odpowiedzi na leczenie:

- 1) po 28 tygodniach od podania pierwszej dawki ustekinumabu albo
- 2) po 16 i 28 tygodniach od podania pierwszej dawki adalimumabu, albo
- 3) po 12 tygodniach od podania pierwszej dawki etanerceptu, albo
- 4) po 14 tygodniach od podania pierwszej dawki infliksymabu.

Decyzja o zakończeniu leczenia zostaje przekazana do Zespołu Koordynacyjnego do Spraw Leczenia Biologicznego w Łuszczycy Plackowatej.

5. Kryteria ponownego włączenia do programu:

1. Pacjent, u którego zaprzestano podawania substancji czynnej wymienionej w programie i zastosowanej zgodnie z jego treścią, u którego osiągnięto co najmniej niską aktywność choroby, może być ponownie włączony do programu po zakwalifikowaniu przez Zespół Koordynacyjny do Spraw Leczenia Biologicznego w Łuszczycy Plackowatej, jeżeli podczas

Zakres świadczenia gwarantowanego

badania kontrolnego stwierdzono nawrót choroby definiowany jako wzrost wartości wskaźników PASI, DLQI (ew. CDLQI) oraz BSA o co najmniej 50% w stosunku do wartości obliczonej w momencie odstawienia leku, przy czym wartość wskaźnika PASI musi być większa niż 10, a do dokumentacji dołącza się zdjęcia-pliki *.jpg, tak jak przy kwalifikacji do programu.

2. Do programu może być ponownie włączony również pacjent, u którego zaprzestano podawania substancji czynnej wymienionej w programie i zastosowanej zgodnie z jego treścią z powodu:

- 1) wystąpienia działań niepożądanych, które ustąpiły po odstawieniu leku bądź zastosowanym leczeniu albo
- 2) z powodu planowanej przerwy w leczeniu.

Ponownej kwalifikacji do programu dokonuje Zespół Koordynacyjny do Spraw Leczenia Biologicznego w Łuszczycy Plackowatej.

1.5. Uzgodniony program lekowy

Tabela 5. Uzgodniony program lekowy „Leczenie ciężkiej postaci łuszczycy plackowatej (ICD-10 : L 40.0)”.

Zakres świadczenia gwarantowanego		
Świadczeniobiorcy	Schemat dawkowania leków w programie	Badania diagnostyczne wykonywane w ramach programu
<p>A. Kryteria kwalifikacji:</p> <p>1. Pacjent jest kwalifikowany do programu przez Zespół Koordynacyjny do Spraw Leczenia Biologicznego w Łuszczycy Plackowatej powoływany przez Prezesa Narodowego Funduszu Zdrowia. Zgłoszenie pacjenta do kwalifikacji odbywa się za pośrednictwem aplikacji komputerowej wskazanej przez Prezesa Narodowego Funduszu Zdrowia.</p> <p>2. Do programu kwalifikowani są pacjenci spełniający łącznie następujące kryteria:</p> <ol style="list-style-type: none"> 1) pacjenci w wieku 18 lat i powyżej; 2) pacjenci z ciężką postacią łuszczycy plackowatej, którzy przestali reagować na leczenie lub mają przeciwwskazania, lub nie tolerują innych metod leczenia ogólnego; 3) pacjenci, u których uzyskano następującą ocenę nasilenia procesu łuszczycowego ze wskaźnikami: <ol style="list-style-type: none"> a) PASI większym niż 10 oraz b) DLQI większym niż 10, oraz c) BSA większym niż 10; 4) pacjenci, u których w okresie poprzedzającym kwalifikację do programu nie uzyskano poprawy po leczeniu z zastosowaniem co najmniej dwóch różnych, a w przypadku pacjentów od 6 do 18 roku życia – co najmniej jednej metody klasycznej terapii ogólnej: <ol style="list-style-type: none"> a) leczenie metotreksatem w dawce co najmniej 5mg/tydzień oceniane po trzech miesiącach, b) leczenie retinoidami w dawce nie mniejszej niż 0,5 mg/kg m.c./dobę, oceniane po dwóch miesiącach, c) leczenie cyklosporyną w dawce od 3 do 5 mg/kg m.c./dobę, oceniane po trzech miesiącach, d) leczenie metodą PUVA (psoralen+UVA), oceniane po trzech 	<p>A. Dawkowanie:</p> <p>1. Pacjenci w wieku 18 lat i powyżej:</p> <p>Ustekinumab: Dawkę początkową 45 mg podać podskórnie, następnie 45 mg po 4 tygodniach, a potem 45 mg co 12 tygodni.</p> <p>U pacjentów z masą ciała powyżej 100 kg dawka początkowa wynosi 90 mg podawana podskórnie, następnie ta sama dawka po 4 tygodniach, a potem co 12 tygodni.</p>	<p>A. Badania przy kwalifikacji:</p> <ol style="list-style-type: none"> 1. morfologia krwi z rozmazem; 2. badanie ogólne moczu; 3. odczyn Biernackiego OB, 4. aminotransferaza asparaginianowa AspAT; 5. aminotransferaza alaninowa AlAT; 6. kreatynina i mocznik w surowicy; 7. próba tuberkulinowa lub test Quantiferon; 8. RTG klatki piersiowej z opisem (maksymalnie do 3 miesięcy przed kwalifikacją); 9. EKG z opisem (w przypadku pacjentów w wieku od 6 do 18 lat – do decyzji lekarza prowadzącego); 10. obecność antygenu HBS; 11. przeciwciała anty-HCV (w przypadku pozytywnego wyniku należy oznaczyć PCR HCV metodą ilościową); 12. przeciwciała anty-HIV; 13. przeciwciała przeciwko Borrelia burgdorferi; 14. USG jamy brzusznej; 15. ASO; 16. przeciwciała ANA; 17. VDRL; 18. konsultacje lekarskie w kierunku ognisk siejących (laryngologiczna, stomatologiczna, ginekologiczna); 19. wykluczenie ciąży; 20. wykonanie zdjęć miejsc dotkniętych łuszczycą (w celu dołączenia zdjęć-plików *.jpg do dokumentacji przekazywanej do Zespołu Koordynacyjnego); 21. CRP. 22. Masa ciała pacjenta.

Zakres świadczenia gwarantowanego

Świadczeniobiorcy

miesiącach (nie dotyczy pacjentów poniżej 18 roku życia)

- lub pacjenci, u których występują przeciwwskazania do stosowania wyżej wymienionych metod terapii ogólnej, przy czym przeciwwskazania do stosowania terapii ogólnej muszą być oparte na Charakterystyce Produktu Leczniczego lub aktualnej wiedzy medycznej,
- lub pacjenci, u których wystąpiły działania niepożądane po stosowaniu wyżej wymienionych metod terapii ogólnej uniemożliwiające ich kontynuowanie.

3. W przypadku kobiet i miesiączkujących dziewcząt wymagana jest zgoda na świadomą kontrolę urodzeń w czasie leczenia oraz przez 15 tygodni od podania ostatniej dawki ustekinumabu albo

B. Kryteria stanowiące przeciwwskazania do udziału w programie:

1. ciąża lub laktacja;
2. nadwrażliwość na substancję czynną lub pomocniczą leku;
3. czynne lub utajone infekcje wirusowe, bakteryjne, grzybicze i pierwotniakowe, zwłaszcza zakażenia HIV, HBV i HCV oraz *Mycobacterium tuberculosis* (z wyjątkiem infekcji *Propionibacterium acnes* oraz nawrotowej opryszczki);
4. toczeń rumieniowaty układowy;
5. choroba demielinizacyjna;
6. ciężka niewydolność układu krążenia (NYHA III i NYHA IV);
7. czynna choroba nowotworowa lub choroba nowotworowa, której leczenie zakończono w ostatnich 5 latach (z wyjątkiem raka podstawnomórkowego skóry);
8. pancytopenia i niedokrwistość aplastyczna.

B. Kryteria i warunki zmiany terapii:

1. u pacjenta będącego w trakcie terapii, u którego występuje adekwatna odpowiedź na zastosowane leczenie, terapię prowadzi się z użyciem substancji czynnej, która wywołała taką odpowiedź;
2. zmiana terapii na leczenie inną substancją czynną wymaga

Schemat dawkowania leków w programie

Badania diagnostyczne wykonywane w ramach programu

B. Monitorowanie leczenia.

1. Monitorowanie terapii ustekinumabem - po 4 tygodniach (+/- 7dni) od pierwszego podania leku, a następnie co 12 tygodni (+/- 7dni), należy wykonać:
 - 1) morfologię krwi z rozmazem,
 - 2) odczyn Biernackiego OB,
 - 3) CRP,
 - 4) aminotransferazę alaninową AlAT,
 - 5) aminotransferazę asparaginową AspAT,
 - 6) stężenie kreatyniny w surowicy,
 - 7) ocenę nasilenia zmian łuszczycowych w skali PASI, DLQI i BSA. Ponadto, w 28 tygodniu od podania pierwszej dawki ustekinumabu albo w 16 i 28 tygodniu od podania pierwszej dawki adalimumabu, a następnie w 40 tygodniu, do dokumentacji dołączyć zdjęcia- pliki *.jpg, tak jak przy kwalifikacji do programu. Leczenie może być kontynuowane u pacjentów, u których uzyskano adekwatną odpowiedź na leczenie ustekinumabem w 28, a następnie 40 tygodniu. Ostateczną decyzję o kontynuacji leczenia podejmuje lekarz prowadzący po uzyskaniu akceptacji Zespołu Koordynacyjnego do Spraw Leczenia Biologicznego w Łuszczycy Plackowatej,
 - 8) wywiad lekarski dotyczący efektów leczenia i możliwych działań niepożądanych;
2. co najmniej raz na 365 dni należy wykonać EKG i RTG klatki piersiowej lub test Quantiferon;
3. w przypadku pacjentów z pozytywnym wynikiem badania na obecność przeciwciał anty-HCV należy co 12 tygodni wykonać oznaczenie PCR HCV metodą ilościową.

C. Monitorowanie programu:

1. gromadzenie w dokumentacji medycznej pacjenta danych dotyczących monitorowania leczenia i każdorazowe ich

Zakres świadczenia gwarantowanego

Świadczeniobiorcy

- każdorzazowo uzyskania zgody Zespołu Koordynacyjnego do Spraw Leczenia Biologicznego w Łuszczycy Plackowatej;
3. zamiana terapii możliwa jest tylko w następujących przypadkach:
- 1) wystąpienie nadwrażliwości na substancję czynną lub substancje pomocnicze lub
 - 2) wystąpienie istotnych działań niepożądanych związanych z podaniem substancji czynnej, których uniknięcie jest możliwe po podaniu innej substancji czynnej, lub
 - 3) stwierdzenie innych, potwierdzonych badaniem pacjenta, przeciwwskazań do podawania substancji czynnej leku biologicznego.
4. W ramach leczenia łuszczycy plackowatej nie jest możliwe zastosowanie więcej niż 2 inhibitorów TNF alfa.

C. Kryteria zakończenia udziału w programie

1. brak adekwatnej odpowiedzi na leczenie stwierdzony w przypadku nieuzyskania poprawy klinicznej to znaczy: zmniejszenia wartości PASI o 75% albo nieuzyskania poprawy wskaźnika PASI w przedziale 50-75% wraz z jednoczesnym nieuzyskaniem poprawy jakości życia ocenionej za pomocą skali DLQI (ew. CDLQI) o minimum 5 punktów lub
2. utrata odpowiedzi na leczenie po uzyskaniu adekwatnej odpowiedzi na leczenie to znaczy:
 - a) PASI większy niż 10 - jeżeli w czasie kwalifikacji wskaźnik PASI był mniejszy niż 18 albo PASI większy niż 18 - jeżeli w czasie kwalifikacji wskaźnik PASI był większy niż 18 oraz
 - b) BSA większy niż 10 oraz
 - c) DLQI (większy niż 10, lub
3. wystąpienie działań niepożądanych takich jak:
 - a) reakcja alergiczna na lek;
 - b) zakażenie o ciężkim przebiegu;
 - c) objawy niewydolności nerek, serca, płuc, wątroby;
 - d) pancytopenia i niedokrwistość aplastyczna;
 - e) stwierdzenie choroby nowotworowej;

Schemat dawkowania leków w programie

Badania diagnostyczne wykonywane w ramach programu

- przedstawianie na żądanie kontrolerów Narodowego Funduszu Zdrowia;
2. uzupełnienie danych zawartych w rejestrze (SMPT) dostępnym za pomocą aplikacji internetowej udostępnionej przez OW NFZ, z częstotliwością zgodną z opisem programu oraz na zakończenie leczenia;
 3. przekazywanie informacji sprawozdawczo-rozliczeniowych do NFZ: informacje przekazuje się do NFZ w formie papierowej lub w formie elektronicznej, zgodnie z wymaganiami opublikowanymi przez Narodowy Fundusz Zdrowia.

Zakres świadczenia gwarantowanego

Świadczeniobiorcy

Schemat dawkowania leków w programie

Badania diagnostyczne wykonywane w ramach programu

- f) stwierdzenie wykładników wskazujących na rozwój ciężkiej choroby ogólnoustrojowej o podłożu autoimmunologicznym, jeżeli nie ustąpiły po przerwaniu terapii biologicznej bądź zastosowaniu odpowiedniego leczenia;
- g) inne, wymienione w przeciwwskazaniach do udziału w programie.

D. Określenie czasu leczenia w programie:

1. Leczenie trwa do czasu podjęcia przez lekarza prowadzącego decyzji o wyłączeniu pacjenta z programu, zgodnie z kryteriami przedstawionymi w opisie przedmiotowego programu. Leczenie w ramach programu należy kontynuować do momentu osiągnięcia remisji, jednak nie dłużej niż do 104 tygodni.
2. W uzasadnionych przypadkach potwierdzonych decyzją Zespołu Koordynacyjnego do Spraw Leczenia Biologicznego w Łuszczycy Plackowatej, u niektórych pacjentów można zastosować w ramach programu terapię trwającą powyżej 104 tygodni, przy czym długość trwania takiej terapii określa Zespół Koordynacyjny do Spraw Leczenia Biologicznego w Łuszczycy Plackowatej.
3. Terapię i udział pacjenta w programie należy przerwać w przypadku nie uzyskania adekwatnej odpowiedzi na leczenie po 28 tygodniach od podania pierwszej dawki ustekinumabu. Decyzja o zakończeniu leczenia zostaje przekazana do Zespołu Koordynacyjnego do Spraw Leczenia Biologicznego w Łuszczycy Plackowatej.

E. Kryteria ponownego włączenia do programu:

1. Pacjent, u którego zaprzestano podawania substancji czynnej wymienionej w programie i zastosowanej zgodnie z jego treścią, u którego osiągnięto co najmniej niską aktywność choroby, może być ponownie włączony do programu po zakwalifikowaniu przez Zespół Koordynacyjny do Spraw Leczenia Biologicznego w Łuszczycy Plackowatej, jeżeli podczas badania kontrolnego

Zakres świadczenia gwarantowanego

Świadczeniobiorcy

stwierdzono nawrót choroby definiowany jako wzrost wartości wskaźników PASI, DLQI oraz BSA o co najmniej 50% w stosunku do wartości obliczonej w momencie odstawienia leku, przy czym wartość wskaźnika PASI musi być większa niż 8, a do dokumentacji dołącza się zdjęcia-pliki *.jpg, tak jak przy kwalifikacji do programu.

2. Do programu może być ponownie włączony również pacjent, u którego zaprzestano podawania substancji czynnej wymienionej w programie i zastosowanej zgodnie z jego treścią z powodu:

- 1) wystąpienia działań niepożądanych, które ustąpiły po odstawieniu leku bądź zastosowanym leczeniu albo
- 2) z powodu planowanej przerwy w leczeniu.

Ponownej kwalifikacji do programu dokonuje Zespół Koordynacyjny do Spraw Leczenia Biologicznego w Łuszczycy Plackowatej.

Schemat dawkowania leków w programie

Badania diagnostyczne wykonywane w ramach programu

1.6. Wytyczne praktyki klinicznej dotyczące stosowania ustekinumabu podawanego w iniekcji podskórnej w terapii łuszczycy

Celem odnalezienia aktualnych wytycznych klinicznych dotyczących stosowania leczenia miejscowego i klasycznego leczenia systemowego oraz leków biologicznych w terapii łuszczycy przeprowadzono szybki przegląd literatury oraz stron internetowych europejskich oraz północnoamerykańskich dermatologicznych towarzystw naukowych, przeszukano również zasoby sieci Internet przy pomocy wyszukiwarki Google®. W wyniku przeprowadzonego wyszukiwania odnaleziono wytyczne następujących towarzystw naukowych:

- *Polskiego Towarzystwa Dermatologicznego;*
- *Brytyjskiego Towarzystwa Dermatologicznego;*
- *Niemieckiego Towarzystwa Dermatologicznego;*
- *Hiszpańskiej Akademii Dermatologii i Wenerologii;*
- *Europejskiego Forum Dermatologicznego;*
- *Amerykańskiej Akademii Dermatologii;*
- *Narodowej Fundacji Łuszczycy;*
- *Kanadyjskiego Towarzystwa Dermatologicznego.*

Ponadto odnaleziono wytyczne kliniczne opracowane przez agencje oceny technologii medycznych: *National Institute for Health and Care Excellence (NICE)* oraz *Scottish Intercollegiate Guidelines Network (SIGN)*.

Według wytycznych **Polskiego Towarzystwa Dermatologicznego** terapia łuszczycy umiarkowanej do ciężkiej nie powinna być oparta wyłącznie na leczeniu miejscowym, ale powinno być ono skojarzone przynajmniej z fototerapią lub pacjenci ci powinni otrzymywać leczenie ogólne. Fototerapia (fototerapia lub fototerapia o wąskim spektrum UVB), ze względu na niski koszt leczenia pojedynczego pacjenta oraz niewielką liczbę poważnych działań niepożądanych stanowi jedną z podstawowych metod leczenia u pacjentów z nasiloną łuszczycą plackowatą.

Spośród klasycznych leków ogólnych rekomendowanych do stosowania w terapii łuszczycy wymieniono cyklosporynę A, metotreksat, acytretynę w monoterapii lub skojarzeniu z fototerapią PUVA lub UVB. Zalecane jest również stosowanie leczenia miejscowego, jako terapii uzupełniającej leczenie ogólne i wpływającej na zmniejszenie dawki leku, co przyczynia się do zmniejszenia częstości występowania działań niepożądanych (*Szepietowski 2014*).

Zgodnie z rekomendacjami Polskiego Towarzystwa Dermatologicznego (PTD) wydanymi w 2012 roku, leczenie biologiczne było wskazane u chorych na łuszczycę spełniających wszystkie z następujących warunków:

- średnia i ciężka łuszczycza zwyczajna (PASI > 10 pkt i BSA > 10%);
- łuszczycza znacząco upośledzająca jakość życia pacjenta i ograniczająca jego funkcjonowanie psychospołeczne (DLQI > 10 pkt);
- brak poprawy po zastosowaniu przynajmniej dwóch różnych metod „klasycznej” terapii systemowej (leczenie PUVA lub metotreksatem, lub cyklosporyną, lub retinoidami) lub przeciwwskazania do stosowania przynajmniej dwóch z nich (*Szepietowski 2012*).

W 2014 roku, w oparciu o najnowsze doniesienia naukowe, uznano jednak, że wystarczające jest spełnienie tylko jednego obiektywnego kryterium ciężkości choroby (PASI > 10 pkt lub BSA > 10%), a nie jednocześnie wszystkich, aby uznać, że pacjent kwalifikuje się do leczenia biologicznego, oraz stwierdzenie niepowodzenia leczenia dwoma różnymi metodami terapii systemowej (wymienionymi powyżej). Jednocześnie PTD negatywnie ocenia podwyższenie kryterium kwalifikacyjnego pacjentów polskich do leczenia biologicznego finansowanego ze środków publicznych do PASI \geq 18, stwierdzając że jest ono nieuzasadnione względami medycznymi i naukowymi (*Szepietowski 2014*).

Jednocześnie eksperci PTD nie wskazują na żaden z leków biologicznych jako terapii z wyboru, pozostawiając decyzję w gestii lekarza. Ocena skuteczności leczenia biologicznego powinna być przeprowadzona między 12. a 16. tygodniem (w przypadku ustekinumabu w 16. tygodniu). Leczenie należy przerwać, jeśli nie uzyskano zadawalającej poprawy stanu pacjenta, rozumianej jako zmniejszenie wartości PASI o 75% w porównaniu z wartością przed rozpoczęciem terapii lub poprawa wskaźnika PASI mieszcząca się w przedziale 50 – 75% z równoczesną poprawą jakości życia pacjenta wyrażoną w skali DLQI o minimum 5 punktów (*Szepietowski 2010, Szepietowski 2012*).

Brytyjskie Towarzystwo Dermatologiczne wydało odrębne rekomendacje dla acytretyny, która rekomendowana jest w leczeniu ciężkiej łuszczycy lub łuszczycy mocno upośledzającej jakość życia (*Ormerod 2010*). Natomiast według opinii tego towarzystwa, przedstawionej w publikacji *Smith 2009*, do leczenia biologicznego kwalifikować można chorych z ciężką postacią łuszczycy, rozumianą jako PASI \geq 10 punktów oraz wartość DLQI > 10. W przypadku braku możliwości zastosowania PASI, można posłużyć się powierzchnią ciała zajętą przez proces choroby, która powinna wynosić \geq 10%. Dodatkowym warunkiem koniecznym, jeżeli chory ma zostać zakwalifikowany do terapii biologicznej jest spełnienie co najmniej jednego z poniższych kryteriów:

- narastanie toksyczności fototerapii lub standardowego leczenia systemowego lub ich przeciwwskazanie;
- brak tolerancji standardowego leczenia systemowego;
- brak odpowiedzi na standardowe leczenie systemowe;
- dodatkowe, istotne, nie związane z łuszczycą schorzenia, uniemożliwiające użycie leków takich jak cyklosporyna lub metotreksat;
- obciążenie ciężką, niestabilną klinicznie (z ang. *unstable*), zagrażającą życiu chorobą.

Powołując się na rekomendacje NICE, brytyjscy eksperci informują, że ustekinumab stosowany jest w leczeniu pacjentów z łuszczycą plackowatą trwającym powyżej 16 tygodni wyłącznie u pacjentów wykazujących odpowiedź na leczenie (*Smith 2009*).

Rekomendacje kliniczne **National Institute for Health and Care Excellence** (NICE), opublikowane w 2012 r., zalecają stosowanie I linii leczenia opartego na terapii standardowej obejmującej podanie preparatów stosowanych miejscowo (kortykosteroidów, witaminy D i jej analogów, ditranolu i preparatów smoły węglowej). Leczenie II linii obejmuje terapię systemową (cyklosporynę, metotreksat, acytretynę) oraz fototerapię (UVB i PUVA). Leczenie III linii obejmuje natomiast stosowanie leków biologicznych (adalimumabu, infliksymabu i ustekinumabu) (*NICE 2012*). W wytycznych z 2013 r. zalecono ponadto ściśle monitorowanie pacjentów, u których wdrożono leczenie systemowe, zarówno biologiczne jak i niebiologiczne (*NICE 2013*).

Wytyczne kliniczne **Scottish Intercollegiate Guidelines Network** (SIGN) zalecają stosowanie w leczeniu łuszczycy plackowatej o umiarkowanym nasileniu terapii standardowej opartej na zastosowaniu emolientów, witaminy D i jej analogów, kortykosteroidów stosowanych miejscowo (w tym preparatów złożonych), preparatów smoły węglowej, ditranolu i tazarotenu oraz wspomagająco terapii psychospołecznej i klimatoterapii. Pacjentom, którzy nie wykazują odpowiedzi na leczenie miejscowe zaleca się stosowanie fototerapii. W przypadku pacjentów z ciężką postacią łuszczycy plackowatej zaleca się stosowanie leczenia systemowego cyklosporyną, metotreksatem, acytretyną, estrami kwasu fumarowego lub hydroksykarmabidem. W przypadku, gdy u pacjentów tych brak odpowiedzi lub występują przeciwwskazania do zastosowania tych form leczenia eksperci rekomendują wdrożenie leczenia biologicznego – adalimumabu, etanerceptu, infliksymabu lub ustekinumabu (*SIGN 2010*).

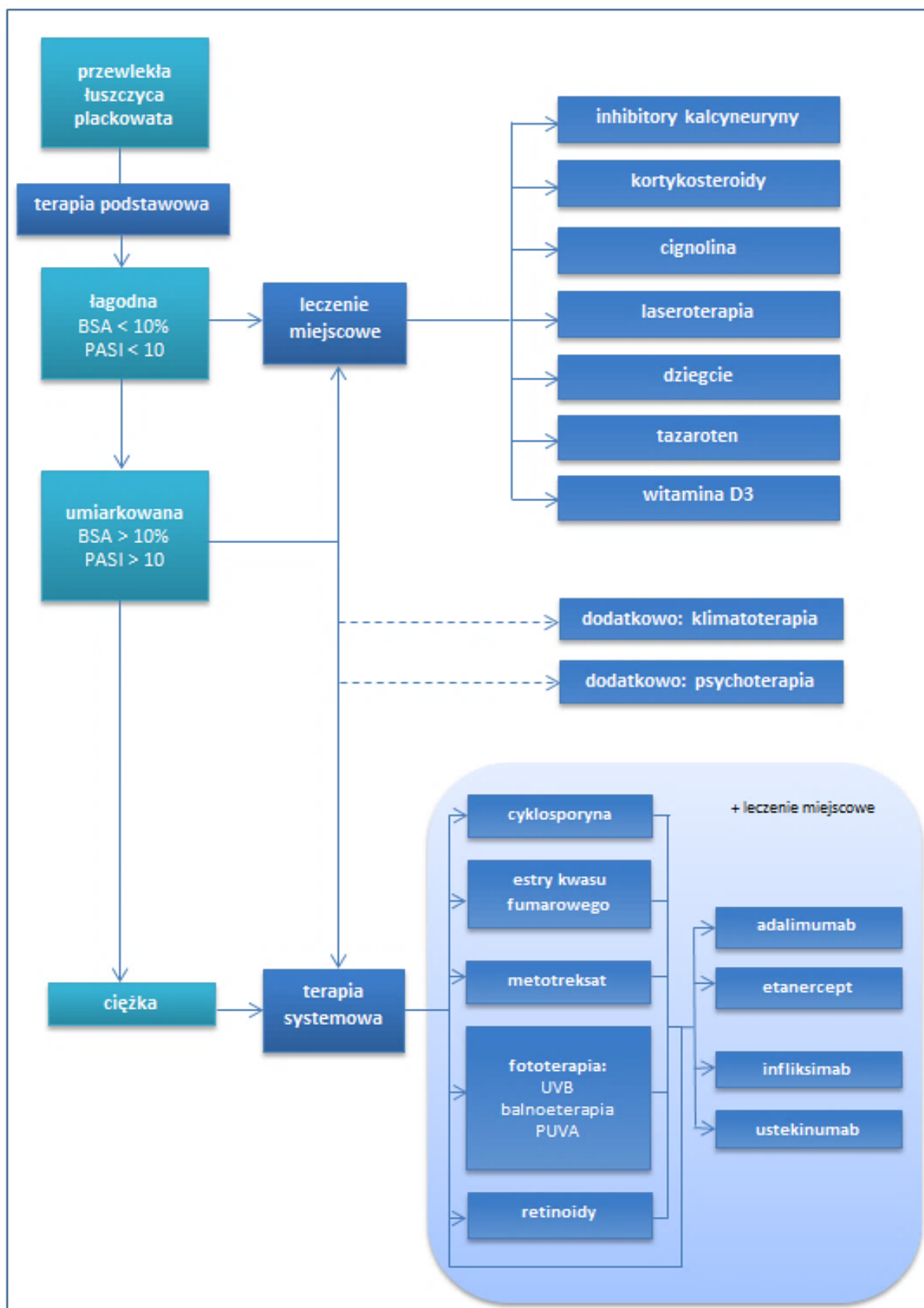
W 2012 roku **Niemieckie Towarzystwo Dermatologiczne** wydało dokument dotyczący leczenia łuszczycy zwykłej (plackowatej) (*Nast 2012* - wersja anglojęzyczna oryginalnej niemieckojęzycznej publikacji *Nast 2011*). Przedstawiono w nim szczegółowo schemat leczenia choroby oraz dostępne rodzaje

terapii, w tym terapii podstawowej, leczenia miejscowego oraz terapii z użyciem leków biologicznych. Proponowany przez to towarzystwo naukowe schemat przedstawiono poniżej.

Terapia podstawowa łuszczycy obejmuje miejscowe zastosowanie preparatów zawierających mocz-
nik (3-10%) oraz kwas salicylowy (3-10%). Autorzy podkreślają jednak, że istnieje niewielka liczba
prób klinicznych porównujących skuteczność tych metod z innymi sposobami leczenia i jest ona zale-
cana, ale bez poddania formalnej ocenie (*Nast 2011*). Rekomendacje odnośnie leczenia miejscowego
dotyczą:

- inhibitorów kalcyneuryny (takrolimusu oraz pimekrolimusu), których stosowanie 1-2 razy dziennie może być rozważone w leczeniu łuszczycy zwyczajnej obejmującej pewne obszary ciała takie jak: twarz, miejsca objęte wyprzieniem oraz okolice odbytu i narządów płciowych; nie zaleca się jednak ich stosowania w innych obszarach ciała;
- dziegcia węglowego, którego nie zaleca się stosować w monoterapii; w określonych, indywidualnych przypadkach można rozważyć terapię dziegciem węglowym w skojarzeniu z terapią UV;
- kortykosteroidów; indukcyjne leczenie miejscowe kortykosteroidami III grupy (silnymi) jest zalecane w grupie pacjentów z łagodną do umiarkowanej łuszczycą; natomiast stosowanie kortykosteroidów IV grupy (bardzo silnych) może być u tych pacjentów rozważane, ale tylko po przeanalizowaniu stosunku korzyści wynikających z ich stosowania do możliwości wystąpienia działań niepożądanych;
- monoterapii cignoliną, która może być stosowana w leczeniu indukcyjnym pacjentów hospitalizowanych z łagodną do umiarkowanej łuszczycą; można ją także rozważać w tym wskazaniu u pacjentów leczonych ambulatoryjnie;
- tazarotenu, który może być stosowany miejscowo u pacjentów z łagodną do umiarkowanej łuszczycą zwyczajną;
- witaminy D₃ i jej analogów w leczeniu indukcyjnym pacjentów z łagodną do umiarkowanej łuszczycą; ponadto terapia pochodnymi witaminy D₃ w skojarzeniu ze steroidami jest rekomendowana w pierwszych 4. tygodniach leczenia indukcyjnego tych pacjentów (*Nast 2011*, *Nast 2012*).

Schemat 1. Terapie dostępne w leczeniu przewlekłej łuszczycy plackowatej (Nast 2011, Nast 2012).



U chorych z umiarkowaną do ciężkiej łuszczycą plackowatą rekomendowane jest zastosowanie klasycznej terapii systemowej np. fototerapii w różnych wariantach. Terapie UVB i PUVA są zalecanymi schematami leczenia w przypadku chorych z umiarkowaną do ciężkiej łuszczycą, zwłaszcza zajmującą dużą powierzchnię ciała. Również leczenie UVB o wąskim paśmie może być rozważone jako leczenie pierwszego wyboru. W celu uzyskania lepszej odpowiedzi na leczenie można również łączyć stosowanie fototerapii z podawanymi miejscowo pochodnymi witaminy D3. Na bazie doświadczenia klinicznego można także rozważyć stosowanie zindywidualizowanej fototerapii w skojarzeniu z cignoliną i steroidami. Ze względu na duże ryzyko wystąpienia działań niepożądanych nie zaleca się długoterminowego stosowania fototerapii. Nie zaleca się także stosowania acytretyny w monoterapii w małych dawkach oraz acytretyny u kobiet w wieku rozrodczym z łuszczycą zwyczajną.

W leczeniu indukcyjnym pacjentów z umiarkowaną do ciężkiej łuszczycą zalecane jest stosowanie: cyklosporyny (w monoterapii lub w skojarzeniu z leczeniem miejscowym), metotreksatu i estrów kwasu fumarowego.

W dokumencie tym znalazły się również rekomendacje dotyczące leczenia biologicznego. Etanercept, adalimumab, infliksimab i ustekinumab są zalecane w leczeniu dorosłych pacjentów z umiarkowaną do ciężkiej łuszczycą zwyczajną (plackowatą), szczególnie jeśli wcześniej zastosowane leczenie zakończyło się niepowodzeniem, było nietolerowane lub wystąpiły inne przeciwwskazania.

Dodatkowo można rozważyć włączenie do schematu leczenia klimatoterapii (np. nad Morzem Martwym), jednak tylko u pacjentów leczonych od wielu lat. Ponadto można rozważyć objęcie pacjentów programem psychoterapeutycznym. Szczególnie dotyczy to chorych, u których pod wpływem stresu dochodzi do silnego zaostrzenia objawów choroby (*Nast 2011, Nast 2012*).

Hiszpańska Akademia Dermatologii i Wenerologii w 2013 roku zarekomendowała stosowanie leczenia systemowego (konwencjonalnego lub biologicznego) u pacjentów z umiarkowaną do ciężkiej postacią łuszczycy, pod warunkiem spełnienia którekolwiek z kryteriów:

- brak odpowiedzi na leczenie miejscowe;
- BSA > 5-10%, PASI > 10;
- gwałtowne pogorszenie choroby;
- zajęcie widocznych obszarów ciała;
- upośledzenie czynności (dłoni i stóp, genitaliów);
- DLQI > 10;
- rozległa erythrodermia lub łuszczycy krostkowa;

- dodatkowo stwierdzone łuszczycowe zapaleniem stawów (ŁZS).

Leczenie biologiczne jest rekomendowane w grupie pacjentów, u których brak jest odpowiedzi lub występują przeciwwskazania lub nietolerancja na leczenie systemowe konwencjonalne (acytretynę, metotreksat i cyklosporynę) lub fototerapię, fotochemioterapię lub inny lek biologiczny.

Dodatkowo wyszczególniono zalecone dawkowanie poszczególnych leków biologicznych, w tym ustekinumabu. Określono również, powołując się na zalecenia EMA, punkty czasowe, w których należy podjąć decyzję o przerwaniu leczenia z powodu niepowodzenia terapii lekami biologicznymi – dla ustekinumabu 28. tydzień leczenia (przed czwartą iniekcją) (*Puig 2013*).

Europejskie wytyczne leczenia łuszczycy, przedstawione w publikacji *Pathirana 2009*, zawierają szczegółowe informacje na temat wskazań, skuteczności oraz działań niepożądanych poszczególnych leków w ramach terapii systemowej, w tym leków biologicznych. Autorzy wskazują, że z wyjątkiem alefaceptu oraz efalizumabu, wszystkie opisywane leki biologiczne (adalimumab, etanercept, infliksimab) wskazane są do stosowania w leczeniu indukującym u chorych z umiarkowaną lub ciężką postacią łuszczycy, po niepowodzeniu, przy braku tolerancji lub niewystarczającej odpowiedzi na leczenie za pomocą foto-chemioterapii oraz klasycznych leków o działaniu ogólnoustrojowym. Ustekinumab, który w momencie opracowywania rekomendacji został dopuszczony do obrotu, nie został poddany formalnej ocenie (*Pathirana 2009*).

Amerykańska Akademia Dermatologii (*Menter 2008*) przedstawiła szczegółowe wytyczne leczenia łuszczycy zwyczajnej (plackowatej) oraz łuszczycowego zapalenia stawów. Wśród terapii stosowanych miejscowo omówiono zastosowanie kortykosteroidów, pochodnych witaminy D, steroidów, antracykliny, dziegci oraz ich stosowanie w skojarzeniu (*Menter 2009*), a spośród leków dostępnych w ramach klasycznego leczenia systemowego opisano metotreksat, cyklosporynę, acytretynę, estry kwasu fumarowego i hydroksymocznik (*Menter 2009a*). W rozdziale dotyczącym leczenia biologicznego wyszczególniono natomiast terapie z zastosowaniem alefaceptu, efalizumabu, adalimumabu, etanerceptu, infliksymabu (*Menter 2008*). W kolejnej części rekomendacje te zostały rozszerzone o zastosowanie ustekinumabu w leczeniu umiarkowanej do ciężkiej postaci łuszczycy zwyczajnej (*Menter 2011*).

Z kolei w **wytycznych kanadyjskich**, dotyczących leczenia umiarkowanej do ciężkiej postaci łuszczycy plackowatej, jako dostępne opcje terapeutyczne wymieniono zarówno leczenie miejscowe, terapię systemową oraz leczenie biologiczne (adalimumab, etanercept, infliksimab, alefacept). Lekarz dokonuje wyboru terapii spośród wszystkich możliwych opcji terapeutycznych, wybierając najbezpieczniejszą dla pacjenta (*CGMPP 2009*). W aktualizacji tych wytycznych z 2012 r., przeprowadzonej przez

Narodową Fundację Łuszczycy (ang. *National Psoriasis Foundation*) dodatkowo jako dostępną formę leczenia biologicznego wymieniono ustekinumab (*Hsu 2012*).

Data ostatniego wyszukiwania: 1 kwietnia 2015 r.

Wytyczne odnalezione w ramach aktualizacji

Zaktualizowane w 2015 r. wytyczne europejskie rekomendują stosowanie ustekinumabu jako II linii leczenia – po wystąpieniu nieadekwatnej odpowiedzi lub przeciwwskazań lub nietolerancji na leczenie za pomocą fototerapii lub konwencjonalnego leczenia systemowego, w ramach leczenia indukcyjnego oraz podtrzymującego. Eksperti zalecają stosowanie dawkowania zależnego od masy ciała – 45 mg u chorych z masą ciała ≤ 100 kg i 90 mg u chorych z masą ciała > 100 kg (*European S3-Guidelines 2015*).

W publikacji *Armstrong 2015* zaprezentowano wytyczne *National Psoriasis Foundation* dotyczące leczenia skojarzonego lekami biologicznymi oraz innymi terapiami systemowymi u chorych na łuszczycę. Eksperti stwierdzają, iż zalecane może być łączenie terapii ustekinumabem z fototerapią (na podstawie wyników badania *Wolf 2012*). Wydanie rekomendacji odnośnie stosowania skojarzeń dwóch leków biologicznych wymaga dalszych badań klinicznych, jako iż obecnie dowody na ich skuteczność pochodzą z opisów przypadków lub serii przypadków. Podejmując próbę leczenia skojarzonego należy brać pod uwagę farmakokinetykę, farmakodynamikę oraz możliwe interakcje lekowe, a wybór leków powinien być uzależniony od nasilenia choroby, wcześniej stosowanego leczenia, obecności chorób współistniejących oraz działań niepożądanych (*Armstrong 2015*).

Dodatkowo odnaleziono wytyczne hiszpańskie odnoszące się do leczenia zmian łuszczycowych skóry głowy, podszw stóp, dłoni oraz paznokci. W opinii ekspertów ustekinumab jest dobrą opcją terapeutyczną w leczeniu chorych na łuszczycę paznokci, może być przydatny w terapii chorych na łuszczycę skóry głowy. Ponadto wykazano umiarkowaną skuteczność ustekinumabu w leczeniu łuszczycy dłoniowo-podeszwowej (*Sánchez-Regaña 2014*).

Data ostatniego wyszukiwania: 28 sierpnia 2015 r.

1.7. Rekomendacje agencji HTA

1.7.1. Rekomendacje AOTMiT

W 2011 roku Prezes Agencji zarekomendował zakwalifikowanie świadczenia opieki zdrowotnej „Leczenie łuszczycy plackowatej lekami biologicznymi” przy wykorzystaniu substancji czynnych adalimumab, etanercept, infliksymab, ustekinumab w ramach terapeutycznego programu zdrowotnego, jako świadczenia gwarantowanego (AOTM 77/2011).

Ponownie w 2012 r. Prezes Agencji, przychylając się do stanowiska Rady „Przejrzystości” zarekomendował objęcie refundacją produktu leczniczego Stelara (ustekinumab) 45 mg, roztwór do wstrzykiwań, 1 fiolka 0,5 ml (90 mg/ml) w ramach programu lekowego: "Leczenie ciężkich postaci łuszczycy pospolitej z zastosowaniem ustekinumabu" (AOTM 50/2012).

1.7.2. Rekomendacje zagraniczne

W celu odnalezienia zagranicznych rekomendacji refundacyjnych dotyczących produktu Stelara w leczeniu chorych na łuszczycę plackowatą (z ang. *psoriasis plaque*) przeszukiwano dokumenty oraz portale internetowe następujących agencji oceny technologii medycznych:

- *Scottish Medicines Consortium;*
- *All Wales Medicines Strategy Group;*
- *Haute Autorité de Santé;*
- *Canadian Agency for Drugs and Technologies in Health;*
- *Pharmaceutical Benefits Advisory Committee;*
- *Danish Medicines Agency;*
- *National Institute for Health and Clinical Excellence.*

Dane na temat refundacji ocenianego leku odnaleziono w pięciu spośród przeszukanych baz agencji oceny technologii medycznych (SMC, HAS, CADTH, PBAC, NICE).

Tabela 6. Podsumowanie wyszukiwania zagranicznych rekomendacji refundacyjnych dla ustekinumabu.

Kraj	Organizacja (skrót nazwy)	Data rekomendacji	Rekomendacja			Uwagi
			Pozytywna	Z ograniczeniami	Negatywna	
Szkocja	Scottish Medicines Consortium (SMC)	2010	+			W 2010 eksperci wydali rekomendacje dotyczące zastosowania ustekinumabu w leczeniu umiarkowanej do ciężkiej łuszczycy plackowatej..
Walia	All Wales Medicines Strategy Group (AWMSG)			+/-		Ekspertzy wstrzymali się z wydaniem rekomendacji do momentu ukazania się opinii agencji NICE.
Francja	Haute Autorité de Santé (HAS)	2011	+			brak
Kanada	Canadian Agency for Drugs and Technologies in Health (CADTH)	2009	+			W 2009 ukazała się rekomendacja agencji, w której zalecano stosowanie ustekinumabu w leczeniu pacjentów z ciężką, upośledzającą życie łuszczycą.
Australia	Pharmaceutical Benefits Advisory Committee (PBAC)	2009	+			brak
Dania	Danish Medicines Agency (DMA)	bd.	bd.	bd.	bd.	Na stronie agencji nie odnaleziono żadnych informacji o finansowaniu ustekinumabu.
Wielka Brytania	National Institute for Health and Clinical Excellence (NICE)	2009	+			brak

Scottish Medicines Consortium rekomenduje stosowanie ustekinumabu w ramach NHS Scotland w leczeniu umiarkowanej do ciężkiej łuszczycy plackowatej, u chorych po niepowodzeniu, z przeciwwskazaniami lub nietolerujących terapii cyklosporyną, metotreksatem, psoralenem oraz PUVA (SMC 2010). Agencja rekomenduje kontynuację leczenia u pacjentów, którzy osiągnęli zmniejszenie wartości wskaźnika PASI o 75% w ciągu 16. tygodni leczenia. Należy także rozważyć możliwość przerwania leczenia u pacjentów, którzy nie wykazują odpowiedzi na leczenie po maksymalnie 28. tygodniach leczenia.

Eksperti *All Wales Medicines Strategy* odstąpili od oceny ustekinumabu, wskazując jako przyczynę toczące się postępowanie NICE oraz spodziewaną w okresie 12 miesięcy rekomendację tej agencji (*AWMSG 2014*).

Eksperti francuskiej *Haute Autorité de Santé* w swojej decyzji z dnia 22 czerwca 2011 roku przyjęli 65% stopę refundacji preparatu Stelara w leczeniu szpitalnym ciężkiej, przewlekłej łuszczycy, kontrolowanej lub z przeciwwskazaniami do stosowania co najmniej dwóch spośród następujących terapii ogólnoustrojowych: metotreksatu, cyklosporyny lub fototerapii. W dokumencie, w charakterystyce produktu, znalazła się informacja, że należy rozważyć możliwość przerwania leczenia u pacjentów, którzy nie wykazują odpowiedzi na leczenie po maksymalnie 28. tygodniach leczenia (*HAS 2011*).

W warunkach kanadyjskich, zgodnie z opinią *Canadian Expert Drug Advisory Committee*, ustekinumab rekomendowany jest w leczeniu pacjentów z ciężką, upośledzającą życie łuszczycą, którzy spełniają wszystkie trzy kryteria (*CADTH 2009*):

- zajęcie > 10% powierzchni ciała (z ang. *Body Surface Area – BSA*) lub/i znaczącym zajęciem powierzchni twarzy, rąk, stóp lub obszaru narządów płciowych,
- niepowodzenie leczenia lub przeciwwskazania lub brak tolerancji leczenia metotreksatem i cyklosporyną,
- brak odpowiedzi lub brak tolerancji lub brak dostępu do fototerapii.

Australijska PBAC w listopadzie 2009 wydała pozytywną rekomendację dla zastosowania ustekinumabu u chorych z ciężką postacią łuszczycy, opierając się na akceptowalnym wskaźniku kosztów-efektywności w porównaniu do etanerceptu. Rekomendowany jest 28. tygodniowy początkowy okres leczenia, z wstępną oceną skuteczności terapii pomiędzy 24. a 28. tygodniem (*PBAC 2009*).

Na stronach *Danish Medicines Agency* nie odnaleziono informacji o rekomendacjach dla preparatu Stelara w warunkach duńskich. Zamieszczono jedynie informację o dostępności tego produktu leczniczego na rynku duńskim od 2009 roku (*DMA 2014*).

Zgodnie ze stanowiskiem *National Institute for Health and Clinical Excellence* wydanym w 2009 roku, stosowanie ustekinumabu wskazane jest w leczeniu dorosłych chorych na łuszczycę plackowatą (z ang. *plaque psoriasis*), spełniających następujące kryteria (*NICE 2009*):

- ciężka postać choroby definiowana jako wartość wskaźnika PASI (z ang. *Psoriasis Area Severity Index*) wynosząca 10 lub więcej punktów oraz DLQI (z ang. *Dermatology Life Quality Index*) powyżej 10 punktów,

- choroba nie odpowiada na leczenie układowe, w tym cyklosporyną, metotreksatem oraz PU-VA albo pacjent nie toleruje lub ma przeciwwskazania do stosowania wymienionych metod.

Należy przerwać leczenie u pacjentów, którzy nie wykazują odpowiedzi na leczenie po 16. tygodniach terapii, czyli nie osiągają:

- zmniejszenia wartości wskaźnika PASI o 75% lub
- zmniejszenia wartości wskaźnika PASI o 50% oraz obniżenia wskaźnika DLQI o 5 punktów w stosunku do wartości sprzed rozpoczęcia leczenia.

W tabeli poniżej podsumowano informacje dotyczące sposobu oceny skuteczności terapii ustekinumabem oraz kryteriów dalszego leczenia pacjentów odnalezione w rekomendacjach zagranicznych.

Tabela 7. Podsumowanie informacji dotyczących sposobu oceny skuteczności terapii ustekinumabem oraz kryteriów stosowanych podczas kwalifikacji pacjentów do dalszego leczenia tą terapią.

Organizacja (skrót nazwy)	Ocena skuteczności terapii oraz kryteria kontynuacji/przerwania terapii
Scottish Medicines Consortium (SMC)	Leczenie jest kontynuowane u pacjentów, którzy osiągnęli zmniejszenie wartości wskaźnika PASI o 75% w ciągu 16. tygodni leczenia. Należy rozważyć możliwość przerwania leczenia u pacjentów, którzy nie wykazują odpowiedzi na leczenie po maksymalnie 28. tygodniach leczenia.
All Wales Medicines Strategy Group (AWMSG)	b.d.
Haute Autorité de Santé (HAS)	Należy rozważyć możliwość przerwania leczenia u pacjentów, którzy nie wykazują odpowiedzi na leczenie po maksymalnie 28. tygodniach leczenia.
Canadian Agency for Drugs and Technologies in Health (CADTH)	b.d.
Pharmaceutical Benefits Advisory Committee (PBAC)	Rekomendowany jest 28. tygodniowy początkowy okres leczenia, z wstępną oceną skuteczności terapii pomiędzy 24. a 28. tygodniem.
Danish Medicines Agency (DMA)	b.d.
National Institute for Health and Clinical Excellence (NICE)	Należy przerwać leczenie u pacjentów, którzy nie wykazują odpowiedzi na leczenie po 16. tygodniach terapii, czyli nie osiągają: <ul style="list-style-type: none"> • zmniejszenia wartości wskaźnika PASI o 75% lub • zmniejszenia wartości wskaźnika PASI o 50% oraz obniżenia wskaźnika DLQI o 5 punktów w stosunku do wartości sprzed rozpoczęcia leczenia.

Według rekomendacji NICE oraz SMC leczenie pacjentów powinno być kontynuowane w przypadku, kiedy osiągają oni 75 % procentowe zmniejszenie wskaźnika PASI w 16. tygodniu leczenia. Dodatkowo eksperci NICE wskazują, iż leczenie może być także kontynuowane u pacjentów, którzy w tym okresie osiągnęli 50 % zmniejszenie wartości wskaźnika PASI przy jednoczesnym obniżeniu wskaźnika

DLQI o 5 punktów. Eksperti PBAC rekomendują wykonanie oceny skuteczności terapii pomiędzy 24. a 28 tygodniem leczenia.

Według ekspertów SMC oraz HAS należy rozważyć przerwanie leczenia u pacjentów, którzy nie wykazali odpowiedzi na leczenie po maksymalnie 28. tygodniach terapii.

Data ostatniego wyszukiwania: 28 sierpnia 2015 r.

1.8. Wybór populacji docelowej

Zgodnie z Charakterystyką Produktu Leczniczego (*ChPL Stelara 2015*) ustekinumab jest wskazany w leczeniu umiarkowanych do ciężkich postaci łuszczycy plackowatej u osób dorosłych, u których nie powiodło się leczenie lub występują przeciwwskazania, lub występuje nietolerancja w stosunku do innego rodzaju terapii systemowych obejmujących leczenie cyklosporyną, metotreksatem i metodą PUVA.

Podobną definicję populacji zawarto w aktualnych wytycznych NICE (*NICE 2009*), rekomendujących stosowanie ustekinumabu u chorych z łuszczycą plackowatą (zwyczajną) spełniających następujące kryteria:

- wskaźnik PASI ≥ 10 punktów oraz DLQI > 10 ;
- brak odpowiedzi na standardowe leczenie, obejmujące cyklosporynę, metotreksat i PUVA lub brak tolerancji wymienionego leczenia.

Ustekinumab jest obecnie refundowany w ramach programu lekowego „Leczenie ciężkiej postaci łuszczycy plackowatej” (*MZ 26/08/2015*), u pacjentów z ciężką postacią łuszczycy plackowatej, którzy przestali reagować na leczenie lub mają przeciwwskazania, lub nie tolerują innych metod leczenia ogólnego. Uzgodnione zmiany w programie obejmują obniżenie kryterium nasilenia procesu łuszczycowego do wartości wskaźnika PASI > 10 oraz wydłużenie czasu leczenia ustekinumabem w programie do 104 tygodni. W związku z tym populację docelową w raporcie stanowią chorzy z wyjściowym PASI >10 i ≤ 18 oraz kontynuujący leczenie biologiczne powyżej 48. tygodnia do 104 tygodni (z PASI > 10).

Ponieważ nie należy oczekiwać, że w stosunku do takich kryteriów zostaną zaprojektowane badania kliniczne, w ramach przeglądu systematycznego zostaną wyszukane próby kliniczne dotyczące zastosowania ocenianej interwencji w leczeniu umiarkowanych do ciężkich postaci łuszczycy plackowatej u osób dorosłych, u których nie powiodło się leczenie lub występują przeciwwskazania, lub występuje nietolerancja w stosunku do innego rodzaju terapii systemowych, a następnie w ich obrębie będą poszukiwane wyniki dotyczące populacji docelowych.

1.9. Liczebność populacji docelowej

Do programu leczenia łuszczycy przy pomocy leków biologicznych kwalifikowani są pacjenci w wieku co najmniej 18 lat, z ciężką postacią łuszczycy ocenianą wg wskaźnika PASI > 18, BSA > 10, DLQI > 10), u których nie uzyskano poprawy lub wystąpiły powikłania, uniemożliwiające kontynuowanie terapii, po leczeniu z zastosowaniem przynajmniej dwóch różnych metod konwencjonalnej terapii (rozdział 1.4.).

Częstość występowania łuszczycy w populacji ogólnej Polski szacowana jest na poziomie około 2% (Kowzan-Korman 2003, Łuczowska 2005, Zimmermann-Górska 2014), natomiast współczynnik zapadalności wynosi 100,5/100 000 ludności (Zimmermann-Górska 2014, AOTMT 92/2011). Z kolei częstość postaci umiarkowanej i ciężkiej szacowana jest na 25-30% wszystkich przypadków (AOTM 77/2011). Według oszacowań *National Institute for Health and Clinical Excellence* średni odsetek pacjentów kwalifikujący się do leczenia biologicznego wynosi 3% (NICE 2012a). Według najnowszych danych Głównego Urzędu Statystycznego dotyczących struktury demograficznej ludności w Polsce (GUS 2014), liczba ludności w Polsce wynosiła 38 495 659 (według stanu na dzień 31 grudnia 2013 r.), z czego ludność w wieku ≥ 18 lat stanowiła 81,8% łącznej populacji (31 500 297 osób).

Biorąc pod uwagę dane epidemiologiczne dotyczące rozpowszechnienia łuszczycy, oszacowanie NICE oraz polskie dane demograficzne, szacunkowa wielkość potrzeby klinicznej w rozważanym wskazaniu wynosi $31\,500\,297 \times 2\% \times 3,0\% = 18\,900$ osób. Liczbę nowych przypadków rocznie, spełniających kryteria objęcia terapią biologiczną, oszacowano na 950 ($31\,500\,297 \text{ tys.} \times 100,5/100\,000 \times 3,0\%$).

Oszacowana roczna liczba nowych przypadków ciężkiej łuszczycy, kwalifikujących się do terapii biologicznej wynosząca 950 osób, jest zbliżona z oszacowaniem eksperckim.

Według danych uzyskanych od Konsultanta Krajowego w dziedzinie Dermatologii i Wenerologii (prof. A. Kaszuba) na potrzeby wcześniejszej analizy ekonomicznej dla ustekinumabu (Aestimo 2009), w przypadku uruchomienia programu leczenia biologicznego ciężkiej łuszczycy, każdego roku około 800 (700-900) spełniających kryteria włączenia pacjentów miałyby rozpoczynać terapię w ramach programu. Podobnie według informacji Narodowego Funduszu Zdrowia z 2009 roku cytowanej w stanowisku Rady Konsultacyjnej nr 9/6/22/2/2009 (AOTM 2009), zakładana liczba pacjentów włączonych do leczenia biologicznego w pierwszym roku funkcjonowania programu miała wynosić 1000 osób.

Z informacji zawartych w protokołach z posiedzeń Zespołu Koordynacyjnego do spraw Leczenia Biologicznego Łuszczycy Plackowatej wynika, że po pierwszym roku od wprowadzenia programu lecze-

niem zostało objętych 94 pacjentów (ZKdsLBŁ/p6/30/09/2013) a w kolejnym roku liczba ta wzrosła do 260 osób – stan na dzień 30 sierpnia 2014 roku (ZKdsLBŁ/p14/30/06/2014). Liczba ta nie jest więc adekwatna do zakładanego poziomu dostępności leczenia biologicznego dla pacjentów z łuszczycą plackowatą. W oparciu o dane NFZ (pismo znak DGL.036.29.2015.W.08625.ALA) ustalono, że w 2013 roku w ramach istniejącego programu lekowego leczonych było nie więcej niż 178 pacjentów (4 leczonych etanerceptem, 38 – adalimumabem i 136 – ustekinumabem), natomiast w 2014 roku nie więcej niż 365 chorych (w tym 2 leczonych etanerceptem, 137 adalimumabem oraz 225 ustekinumabem) (AOTMiT 4/2015).

W poniższej tabeli przedstawiono kolejne kroki oszacowania rocznej liczebności populacji docelowej w oparciu o dostępne dane epidemiologiczne.

Tabela 8. Roczna liczebność populacji docelowej – oszacowanie epidemiologiczne.

Populacja	2016	2017	2018	Źródło
Ludność Polski	38 853 502	38 945 937	39 038 372	GUS
Ludność Polski w wieku ≥ 18 lat	32 053 470	32 210 438	32 367 406	GUS
Rozpowszechnienie łuszczycy u dorosłych			2%	Zimmermann-Górska 2014
Chorobowość łuszczycy	641 069	644 209	647 348	
Odsetek chorych kwalifikujących się do terapii biologicznej			3%	NICE 2012
Dorośli chorzy z ciężką łuszczycą, kwalifikujący się do terapii biologicznej	19 232	19 326	19 420	
	Zapadalność na łuszczycę		0,1%	AOTMiT 77/2011
Roczna liczba nowych przypadków łuszczycy	32 214	32 371	32 529	
	Udział nowych przypadków łuszczycy, kwalifikującej się do terapii biologicznej		3%	NICE 2012
Roczna liczba nowych przypadków łuszczycy, kwalifikującej się do terapii biologicznej	966	971	976	

Oszacowana roczna liczba nowych przypadków łuszczycy, kwalifikujących się do terapii biologicznej (bez uwzględnienia dodatkowych kryteriów określonych w programie lekowym) wynosi w latach 2016-2018 kolejno **966**, **971** i **976** chorych.

1.10. Opis ocenianej interwencji – Stelara® (ustekinumab)

Poniższe opracowanie powstało w oparciu o charakterystykę produktu leczniczego z dnia 13 sierpnia 2015 roku (*ChPL Stelara 2015*).

1.10.1. Zagadnienia rejestracyjne

Podmiot odpowiedzialny posiadający pozwolenie na dopuszczenie do obrotu: Janssen-Cilag International NV, Turnhoutseweg 30, 2340 Beerse, Belgia.

Numer pozwolenia na dopuszczenie do obrotu: EU/1/08/494/001, EU/1/08/494/002, EU/1/08/494/003, EU/1/08/494/004.

Data wydania pierwszego dopuszczenia do obrotu: 16 stycznia 2009 r.

Data przedłużenia dopuszczenia do obrotu: 19 września 2013 r.

Data częściowej zmiany Charakterystyki Produktu Leczniczego: Szczegółowa informacja o tym produkcie jest dostępna na stronie internetowej Europejskiej Agencji Leków:

<http://www.ema.europa.eu/>.

1.10.2. Grupa farmakoterapeutyczna

Grupa farmakoterapeutyczna: Leki immunosupresyjne, inhibitory interleukin.

1.10.3. Kod ATC

L04AC05.

1.10.4. Dostępne preparaty

Stelara 45 mg roztwór do wstrzykiwań.

Stelara 90 mg, roztwór do wstrzykiwań.

Stelara 45 mg, roztwór do wstrzykiwań w ampułko-strzykawce.

Stelara 90 mg, roztwór do wstrzykiwań w ampułko-strzykawce.

1.10.5. Właściwości farmakodynamiczne i farmakokinetyczne

Mechanizm działania

Ustekinumab jest w pełni ludzkim przeciwciałem monoklonalnym IgG1 κ , które wiąże się z wysokim powinowactwem oraz swoistością z podjednostką białkową p40 ludzkich cytokin – interleukin: IL-12 i IL-23. Ustekinumab hamuje aktywność ludzkich IL-12 i IL-23 zapobiegając wiązaniu tych cytokin z ich receptorem białkowym IL-12R β 1 znajdującym się na powierzchni komórek układu odpornościowego. Ustekinumab nie jest w stanie przyłączyć się do interleukiny IL-12 ani IL-23, które są przyłączone do receptorów IL-12R β 1 na powierzchni komórek. Dlatego ustekinumab nie oddziałuje na aktywność dopełniacza, ani nie bierze udziału w zjawisku cytotoksyczności komórek z receptorami IL-12 i (lub) IL-23. Interleukiny IL-12 oraz IL-23 są cytokinami heterodimerskimi wydzielanymi przez aktywowane komórki prezentujące antygen, takie jak makrofagi i komórki dendrytyczne, i obie cytokiny biorą udział w odpowiedzi immunologicznej organizmu; IL-12 pobudza komórki NK (ang. *natural killer*) oraz różnicowanie komórek CD4+ T w kierunku fenotypu T helper 1 (Th1), IL-23 indukuje szlak T helper 17 (Th17). Jednak nieprawidłowa regulacja IL 12 i IL 23 wiąże się z chorobami o podłożu immunologicznym, takimi jak łuszczycyca i łuszczycowe zapalenie stawów.

Wiążąc się z dzieloną podjednostką p40 interleukin IL-12 i IL-23, ustekinumab może wykazywać swoje działanie kliniczne w łuszczycy i łuszczycowym zapaleniu stawów przez przerwanie szlaków cytokin Th1 i Th17, które są kluczowe w patologii tych chorób.

Immunizacja

Podczas długoterminowego rozszerzenia badania nad łuszczycą 2 (PHOENIX 2), pacjenci leczeni produktem Stelara przez co najmniej 3,5 roku, wykazali podobną odpowiedź przeciwciał na zarówno polisacharyd pneumokokowy i szczepionki przeciwężcowe, jak pacjenci z grupy kontrolnej z łuszczycą nieleczoną ogólnoustrojowo. U podobnego odsetka pacjentów wytworzyły się ochronne stężenia przeciwciał przeciw pneumokokowym i przeciwężcowym, a miana przeciwciał były podobne u pacjentów w grupie leczonej produktem Stelara i w grupie kontrolnej.

Wchłanianie

Średni czas potrzebny do osiągnięcia maksymalnego stężenia w osoczu (t_{max}) wynosi 8,5 dni po podskórnym podaniu pojedynczej dawki wynoszącej 90 mg, zdrowym ochotnikom. Średnie wartości t_{max} ustekinumabu po podaniu pojedynczej dawki 45 lub 90 mg drogą podskórną pacjentom z łuszczycą były porównywalne z wartościami odnotowanymi u zdrowych ochotników.

Bezwzględna biodostępność ustekinumabu po podaniu pojedynczej dawki drogą podskórną wynosiła 57,2% u pacjentów z łuszczycą.

Dystrybucja

Średnia objętość dystrybucji w fazie końcowej (V_z) po dożylnym podaniu pojedynczej dawki leku pacjentom z łuszczycą wynosiła od 57 do 83 ml/kg.

Metabolizm

Dokładny metabolizm ustekinumabu nie został poznany.

Wydalenie

Średni klirens ustrojowy (Cl) po dożylnym podaniu pojedynczej dawki leku pacjentowi z łuszczycą wynosi od 1,99 do 2,34 ml/dobę/kg. Mediana okresu półtrwania ($t_{1/2}$) ustekinumabu u pacjentów z łuszczycą i (lub) łuszczycowym zapaleniem stawów wynosi około 3 tygodnie, mieszcząc się w zakresie od 15 do 32 dni we wszystkich badaniach nad łuszczycą. W populacyjnej analizie farmakokinetycznej, pozorny klirens (Cl/F) oraz pozorna objętość dystrybucji (V/F) wynosiły u pacjentów z łuszczycą odpowiednio 0,465 l/dobę i 15,7 l. Płeć pacjenta nie miała wpływu na wartość Cl/F ustekinumabu. Przeprowadzona populacyjna analiza farmakokinetyczna wykazała istnienie tendencji w kierunku większych wartości klirensu ustekinumabu u pacjentów z dodatnimi wynikami testów w kierunku obecności przeciwciał przeciwko ustekinumabowi.

Liniowość dawki

U pacjentów z łuszczycą po podaniu dożylnym pojedynczej dawki wynoszącej od 0,09 do 4,5 mg/kg lub podaniu podskórnym pojedynczej dawki wynoszącej od około 24 do 240 mg ekspozycja ogólnoustrojowa na ustekinumab (C_{max} oraz AUC) zwiększa się w przybliżeniu proporcjonalnie do dawki leku.

Pojedyncza dawka w stosunku do dawek wielokrotnych

Profile stężenie–czas w surowicy dla ustekinumabu po podaniu podskórnym pojedynczej lub wielokrotnej dawki leku były w większości przypadków możliwe do przewidzenia. Stężenia odpowiadające stanowi równowagi dynamicznej ustekinumabu w surowicy zostały osiągnięte do 28. tygodnia terapii po podaniu początkowych dawek podskórnych leku w tygodniu 0 i 4, a następnie tej samej dawki co 12 tygodni. Mediana stężenia w stanie stacjonarnym C_{trough} wyniosła od 0,21 do 0,26 $\mu\text{g/ml}$ (45 mg) oraz od 0,47 do 0,49 $\mu\text{g/ml}$ (90 mg) u pacjentów z łuszczycą. Nie stwierdzono widocznej kumulacji ustekinumabu w surowicy w czasie podskórnego podawania leku co 12 tygodni.

Wpływ masy ciała na właściwości farmakokinetyczne

W przeprowadzonej populacyjnej analizie farmakokinetycznej masa ciała pacjenta okazała się być najbardziej znaczącym parametrem mającym wpływ na wartość klirensu ustekinumabu. Mediana wartości Cl/F u pacjentów o masie ciała > 100 kg była o około 55% większa w porównaniu z pacjentami o masie ciała ≤ 100 kg. Mediana wartości V/F u pacjentów o masie ciała > 100 kg była o około 37% większa w porównaniu z pacjentami o masie ciała ≤ 100 kg. Mediana najmniejszego stężenia ustekinumabu w surowicy bezpośrednio przed podaniem kolejnej dawki u pacjentów z większą masą ciała (> 100 kg) przyjmujących lek w dawce 90 mg były porównywalne z wartościami uzyskanymi u pacjentów z mniejszą masą ciała (≤ 100 kg) przyjmującymi lek w dawce 45 mg. Podobne wyniki uzyskano w potwierdzającej analizie farmakokinetyki populacyjnej z zastosowaniem danych od pacjentów z łuszczycowym zapaleniem stawów.

Szczególne grupy pacjentów

Brak dostępnych danych farmakokinetycznych dotyczących stosowania leku u pacjentów z zaburzeniami czynności nerek lub wątroby. Nie przeprowadzono szczegółowych badań z udziałem pacjentów w podeszłym wieku.

Właściwości farmakokinetyczne ustekinumabu były zasadniczo porównywalne u chorych na łuszczycę pacjentów rasy azjatyckiej, jak i pacjentów pozostałych ras.

W przeprowadzonej populacyjnej analizie farmakokinetycznej nie wykazano wpływu tytoniu ani alkoholu na właściwości farmakokinetyczne ustekinumabu.

Regulacja aktywności enzymów CYP450

Wpływ IL-12 lub IL-23 na regulację aktywności enzymów CYP450 oceniono w badaniu *in vitro* z zastosowaniem ludzkich hepatocytów, które wykazało, że IL-12 i (lub) IL-23 w stężeniach 10 ng/ml nie zmieniały aktywności ludzkich enzymów CYP450 (CYP1A2, 2B6, 2C9, 2C19, 2D6 lub 3A4).

1.10.6. Wskazania

Łuszczycy plackowata

Produkt Stelara jest wskazany w leczeniu umiarkowanych do ciężkich postaci łuszczycy plackowatej u osób dorosłych, u których nie powiodło się leczenie lub występują przeciwwskazania, lub występuje nietolerancja w stosunku do innego rodzaju terapii ogólnoustrojowych obejmujących leczenie cyklosporyną, metotreksatem (MTX) lub metodą PUVA (psolaren i ultrafiolet A).

Łuszczycyca plackowata u dzieci i młodzieży

Produkt Stelara jest wskazany w leczeniu umiarkowanych do ciężkich postaci łuszczycy plackowatej u dzieci i młodzieży w wieku od 12 lat, u których leczenie nie jest wystarczająco skuteczne lub występuje nietolerancja innych terapii ogólnoustrojowych lub fototerapii.

Łuszczycowe zapalenie stawów (PsA)

Produkt Stelara w monoterapii lub w skojarzeniu z MTX, jest wskazany w leczeniu czynnego łuszczycowego zapalenia stawów u osób dorosłych, gdy odpowiedź na wcześniejszą niebiologiczną terapię lekami przeciwreumatycznymi modyfikującymi przebieg choroby (ang. *disease-modifying anti-rheumatic drug, DMARD*) jest niewystarczająca.

1.10.7. Dawkowanie i sposób podawania

Produkt Stelara jest przeznaczony do stosowania zgodnie z zaleceniami i pod kontrolą lekarza posiadającego doświadczenie w rozpoznawaniu i leczeniu łuszczycy lub łuszczycowego zapalenia stawów.

Dawkowanie

Łuszczycyca plackowata

Zalecanym dawkowaniem produktu Stelara jest dawka początkowa wynosząca 45 mg podawana podskórną, następnie ta sama dawka po 4 tygodniach, a potem co 12 tygodni. Należy rozważyć możliwość przerwania leczenia u pacjentów, którzy nie wykazują odpowiedzi klinicznej do 28. tygodnia terapii.

Pacjenci z masą ciała > 100 kg

Dla pacjentów z masą ciała > 100 kg dawka początkowa wynosi 90 mg podawana podskórną, następnie ta sama dawka po 4 tygodniach, a potem co 12 tygodni. Udowodniono, że u tych pacjentów, preparat podany w dawce 45 mg również wykazuje skuteczność. Jednakże w przypadku dawki 90 mg skuteczność była większa.

Łuszczycowe zapalenie stawów (PsA)

Zalecanym dawkowaniem produktu Stelara jest dawka początkowa wynosząca 45 mg podawana podskórną, następnie ta sama dawka po 4 tygodniach, a potem co 12 tygodni. Alternatywnie można zastosować dawkę 90 mg u pacjentów z masą ciała > 100 kg. Należy rozważyć możliwość przerwania leczenia u pacjentów, którzy nie wykazują odpowiedzi klinicznej do 28. tygodnia leczenia.

Pacjenci w podeszłym wieku (≥ 65 lat)

Nie ma konieczności dostosowania dawki u pacjentów w podeszłym wieku.

Zaburzenia czynności nerek i wątroby

Nie przeprowadzono badań produktu Stelara w tych populacjach pacjentów. Dlatego w tym przypadku brak zaleceń dotyczących dawkowania leku.

Dzieci i młodzież

Nie określono dotychczas bezpieczeństwa stosowania ani skuteczności produktu leczniczego Stelara u dzieci i młodzieży w wieku poniżej 18 lat. Brak dostępnych danych.

Łuszczycy plackowata u dzieci i młodzieży (w wieku 12 lat i starszych) Zalecana dawka produktu STELARA zależy od masy ciała, co przedstawiono poniżej (Tabela 9 i Tabela 10). Produkt STELARA należy podawać w tygodniach 0. i 4., a następnie co 12 tygodni.

Tabela 9. Zalecana dawka produktu STELARA u dzieci i młodzieży.

Masa ciała w czasie podawania	Zalecana dawka
< 60 kg	0,75 mg/kg*
≥ 60-≤ 100 kg	45 mg
> 100 kg	90 mg

* Aby wyliczyć objętość do wstrzyknięcia (ml) dla pacjentów < 60 kg, należy użyć następującego wzoru: $masa\ ciała\ (kg) \times 0,0083\ (ml/kg)$ lub patrz Tabela 2. Wyliczoną objętość należy zaokrąglić do najbliższej wartości 0,01 ml i podać za pomocą strzykawki z podziałką 1 ml.

Tabela 10. Objętości produktu STELARA do wstrzyknięcia u dzieci i młodzieży z łuszczycą o masie ciała < 60 kg.

Masa ciała w czasie podawania (kg)	Dawka (mg)	Objętość do wstrzyknięcia (ml)
30	22,5	0,25
31	23,3	0,26
32	24	0,27
33	24,8	0,27
34	25,5	0,28
35	26,3	0,29
36	27	0,3
37	27,8	0,31
38	28,5	0,32
39	29,3	0,32
40	30	0,33
41	30,8	0,34

Masa ciała w czasie podawania (kg)	Dawka (mg)	Objętość do wstrzyknięcia (ml)
42	31,5	0,35
43	32,3	0,36
44	33	0,37
45	33,8	0,37
46	34,5	0,38
47	35,3	0,39
48	36	0,4
49	36,8	0,41
50	37,5	0,42
51	38,3	0,42
52	39	0,43
53	39,8	0,44
54	40,5	0,45
55	41,3	0,46
56	42	0,46
57	42,8	0,47
58	43,5	0,48
59	44,3	0,49

Należy rozważyć możliwość przerywania leczenia u pacjentów, którzy nie wykazują odpowiedzi klinicznej do 28. tygodnia leczenia.

Sposób podawania

Produkt Stelara stosuje się w postaci podskórnych wstrzyknięć. Jeżeli jest to możliwe, należy unikać jako miejsc wstrzyknięć fragmentów skóry objętych łuszczycą.

Za zgodą lekarza oraz po odpowiednim przeszkoleniu w zakresie techniki podskórnego wstrzykiwania leku, pacjenci mogą dokonywać samodzielnych wstrzykiwań produktu Stelara. Jednak lekarz powinien zapewnić odpowiednią kontrolę pacjenta. Pacjent powinien zostać poinformowany o konieczności wstrzyknięcia całkowitej ilości produktu Stelara, zgodnie z zaleceniami zawartymi w ulotce dla pacjenta. Wyczerpujące instrukcje dotyczące podawania leku zostały zamieszczone w ulotce dla pacjenta.

1.10.8. Przeciwwskazania

- Nadwrażliwość na substancję czynną lub na którąkolwiek substancję pomocniczą.
- Istotna klinicznie, aktywna postać zakażenia (np.: czynna gruźlica).

1.10.9. Specjalne ostrzeżenia i środki ostrożności dotyczące stosowania

Zakażenia

Ustekinumab może zwiększać ryzyko wystąpienia nowych infekcji oraz reaktywację zakażeń utajonych. W trakcie badań klinicznych, u pacjentów przyjmujących produkt Stelara, zaobserwowano ciężkie infekcje o podłożu bakteryjnym, grzybiczym i wirusowym.

Ze szczególną uwagą należy rozważyć kwestię stosowania produktu Stelara u pacjentów z przewlekłym zakażeniem lub z nawracającymi infekcjami w wywiadzie.

Przed rozpoczęciem terapii produktem Stelara należy zbadać pacjenta, czy nie występuje u niego infekcja gruźlicza. Produktu Stelara nie wolno podawać pacjentom z aktywną postacią gruźlicy. Przed podaniem produktu Stelara należy rozpocząć terapię postaci utajonej gruźlicy. Leczenie przeciwgruźlicze należy również rozważyć przed zastosowaniem produktu Stelara, u pacjentów z utajoną lub aktywną postacią gruźlicy w wywiadzie, u których nie można potwierdzić właściwie przeprowadzonego postępowania leczniczego. Pacjenci, którzy otrzymują produkt Stelara powinni być ściśle monitorowani, czy nie występują u nich objawy przedmiotowe i podmiotowe aktywnej postaci gruźlicy w czasie oraz po zakończeniu leczenia.

Należy poinformować pacjentów o konieczności zgłoszenia się do lekarza w przypadku pojawienia się objawów przedmiotowych lub podmiotowych, sugerujących istnienie zakażenia. W przypadku wystąpienia u pacjenta ciężkiej infekcji, pacjent powinien być ściśle monitorowany, a produktu Stelara nie należy podawać, aż do momentu ustąpienia objawów infekcji.

Nowotwory złośliwe

Leki immunosupresyjne, takie jak ustekinumab, mogą zwiększać ryzyko wystąpienia nowotworów złośliwych. U niektórych pacjentów, którzy przyjmowali produkt Stelara w trakcie badań klinicznych pojawiły się raki złośliwe skóry lub o innej lokalizacji.

Nie przeprowadzono żadnych badań obejmujących pacjentów z dodatnim wywiadem w kierunku nowotworów złośliwych lub kontynuujących leczenie po rozwinięciu nowotworu złośliwego w trakcie przyjmowania produktu Stelara. Dlatego należy ze szczególną uwagą rozważyć zastosowanie produktu Stelara u tych pacjentów.

Wszystkich pacjentów, w szczególności w wieku powyżej 60 lat, pacjentów wcześniej poddawanych długotrwałemu leczeniu immunosupresyjnemu lub pacjentów wcześniej poddawanych leczeniu PU-VA, należy monitorować, czy nie występuje u nich rak skóry niebędący czerniakiem.

Reakcje nadwrażliwości

Po wprowadzeniu produktu do obrotu zgłaszano ciężkie reakcje nadwrażliwości. Niektóre z nich wystąpiły kilka dni po leczeniu. Występowała reakcja anafilaktyczna i obrzęk naczynioruchowy. W przypadku wystąpienia reakcji anafilaktycznej lub innej ciężkiej reakcji nadwrażliwości należy zastosować odpowiednie leczenie i przerwać podawanie produktu Stelara.

Wrażliwość na lateks

Ostona na igłę strzykawki w ampułkostrzykawce jest produkowana z suchego kauczuku naturalnego (pochodna lateksu), który może powodować reakcje alergiczne u osób z wrażliwością na lateks.

Szczepienia

Nie zaleca się podawania żywych szczepionek wirusowych lub bakteryjnych [takich jak *Bacillus Calmette-Guérin* (BCG)] równocześnie z produktem Stelara. Nie przeprowadzono szczegółowych badań z udziałem pacjentów, którzy niedawno otrzymali żywą szczepionkę wirusową lub bakteryjną. Brak dostępnych danych dotyczących wtórnego przeniesienia infekcji przez żywe szczepionki u pacjentów otrzymujących produkt Stelara. Przed rozpoczęciem szczepienia żywą szczepionką wirusową lub bakteryjną terapia produktem Stelara powinna zostać wstrzymana przez okres co najmniej 15 tygodni od podania ostatniej dawki leku, i może być wznowiona po co najmniej 2 tygodniach po wykonaniu szczepienia. Osoba zlecająca zastosowanie leku powinna zapoznać się z Charakterystyką Produktu Leczniczego właściwej szczepionki w celu uzyskania dodatkowych informacji oraz wytycznych na temat podawania leków immunosupresyjnych po wykonaniu szczepienia.

Pacjenci leczeni produktem Stelara mogą przyjmować równocześnie szczepionki inaktywowane lub zawierające drobnoustroje zabite.

Długotrwałe leczenie produktem Stelara nie hamuje humoralnej odpowiedzi immunologicznej na polisacharydy pneumokokowe lub szczepionki przeciwężcowe.

Jednoczesna terapia immunosupresyjna

Bezpieczeństwo stosowania i skuteczność skojarzenia produktu Stelara oraz leków immunosupresyjnych, w tym preparatów biologicznych lub fototerapii nie były przedmiotem badań klinicznych doty-

czących łuszczycy. W badaniach klinicznych dotyczących łuszczycowego zapalenia stawów jednoczesne stosowanie MTX nie wpływało na bezpieczeństwo stosowania i skuteczność produktu Stelara. Szczególną ostrożność należy zachować przy rozważaniu równoczesnego stosowania innych leków immunosupresyjnych i produktu Stelara oraz w przypadku przechodzenia ze stosowania innych biologicznych preparatów immunosupresyjnych.

Immunoterapia

Produkt Stelara nie był badany u pacjentów, którzy przechodzili immunoterapię alergii. Nie wiadomo, czy produkt Stelara wpływa na immunoterapię alergii.

Ciężkie zmiany skórne

Zgłaszano przypadki złuszczonego zapalenia skóry u pacjentów z łuszczycą, po zastosowaniu leczenia ustekinumabem. U pacjentów z łuszczycą plackowatą, jako element naturalnego przebiegu choroby, może rozwinąć się łuszczycy erythrodermalna z objawami, które nie różnią się klinicznie od złuszczonego zapalenia skóry. Podczas obserwacji pacjenta z łuszczycą lekarz powinien zwracać szczególną uwagę na objawy łuszczycy erythrodermalnej lub złuszczonego zapalenia skóry. W razie wystąpienia tych objawów należy wdrożyć odpowiednie leczenie. Należy przerwać podawanie produktu Stelara, jeśli podejrzewa się reakcję polekową.

Szczególne grupy pacjentów

Pacjenci w podeszłym wieku (≥ 65 lat)

U pacjentów w wieku 65 lat i starszych, którzy otrzymywali produkt Stelara, generalnie nie stwierdzano różnic w skuteczności i bezpieczeństwie stosowania tego leku w porównaniu z młodszymi pacjentami, jednak liczba pacjentów w wieku 65 lat i starszych nie była wystarczająca, by stwierdzić, czy reagują oni inaczej niż młodszy pacjenci. Ponieważ zasadniczo u pacjentów w podeszłym wieku częstość występowania infekcji jest większa, należy zachować ostrożność podczas leczenia tych pacjentów.

1.10.10. Wpływ na płodność, ciążę i laktację

Kobiety w wieku rozrodczym

Kobiety w wieku rozrodczym powinny stosować skuteczne metody antykoncepcyjne w czasie leczenia i przez co najmniej 15 tygodni po jego zakończeniu.

Ciąża

Brak wystarczających danych dotyczących stosowania ustekinumabu u kobiet w ciąży. Badania na zwierzętach nie wykazują bezpośredniego ani pośredniego szkodliwego wpływu na przebieg ciąży, rozwój zarodka i płodu, przebieg porodu lub rozwój pourodzeniowy. Jako środek ostrożności zaleca się unikanie stosowania produktu Stelara w czasie ciąży.

Karmienie piersią

Nie wiadomo, czy ustekinumab przenika do mleka ludzkiego. Badania na zwierzętach wykazały niewielkie przenikanie ustekinumabu do mleka matki. Nie wiadomo czy ustekinumab jest wchłaniany ogólnoustrojowo po spożyciu. Ze względu na możliwość wystąpienia działań niepożądanych ustekinumabu u noworodków karmionych piersią decyzja dotycząca przerwania karmienia piersią w czasie leczenia i do 15 tygodni po jego zakończeniu, czy przerwać leczenie produktem Stelara należy podjąć biorąc pod uwagę korzyści wynikające z karmienia piersią dla dziecka oraz korzyści ze stosowania produktu Stelara dla matki.

Płodność

Nie zbadano wpływu ustekinumabu na płodność u ludzi.

1.10.11. Interakcje z innymi produktami leczniczymi i inne rodzaje interakcji

Nie należy podawać żadnych żywych szczepionek równocześnie z produktem Stelara.

U ludzi nie przeprowadzono badań dotyczących interakcji. W przeprowadzonych populacyjnych analizach farmakokinetycznych badań klinicznych III fazy, u pacjentów chorujących na łuszczycę oceniano wpływ najczęściej jednocześnie stosowanych produktów leczniczych (w tym: paracetamolu, ibuprofenu, kwasu acetylosalicylowego, metforminy, atorwastatyny, lewotyroksyny) na właściwości farmakokinetyczne ustekinumabu. Nie wykazano żadnych interakcji z równocześnie stosowanymi wyżej wymienionymi produktami leczniczymi. Podstawą tej analizy był fakt, że co najmniej 100 pacjentów (> 5% badanej populacji) przyjmowało równocześnie powyższe produkty lecznicze przez czas wynoszący co najmniej 90% okresu trwania badania. Na właściwości farmakokinetyczne ustekinumabu u pacjentów z łuszczycowym zapaleniem stawów nie wpływały jednocześnie stosowane: MTX, NLPZ i doustne kortykosteroidy, ani wcześniejsza ekspozycja na czynniki anty-TNF α .

Wyniki badania *in vitro* nie wskazują na konieczność dostosowania dawki u pacjentów, którzy przyjmują jednocześnie substraty CYP450.

W badaniach dotyczących łuszczycy nie oceniano bezpieczeństwa stosowania i skuteczności produktu Stelara w skojarzeniu z lekami immunosupresyjnymi, w tym z preparatami biologicznymi lub fototerapią. W badaniach klinicznych dotyczących łuszczycowego zapalenia stawów jednoczesne stosowanie MTX nie wpływało na bezpieczeństwo stosowania i skuteczność produktu Stelara.

1.10.12. Wpływ na zdolność prowadzenia pojazdów i obsługiwanie maszyn

Stelara nie ma wpływu lub wywiera nieistotny wpływ na zdolność prowadzenia pojazdów i obsługiwanie maszyn.

1.10.13. Obecny sposób finansowania ocenianej interwencji

Zgodnie z Obwieszczeniem Ministra Zdrowia z dnia 26 sierpnia 2015 r. w sprawie wykazu refundowanych leków, środków spożywczych specjalnego przeznaczenia żywieniowego oraz wyrobów medycznych, ustekinumab (Stelara) znajduje się na liście leków refundowanych włączonych do programu leczenia ciężkiej postaci łuszczycy plackowatej (ICD-10 L 40.0) (MZ 26/08/2015).

1.11. Dobór komparatorów – uzasadnienie wyboru

Zgodnie z Rozporządzeniem Ministra Zdrowia (MZ 02/04/2012) w ramach oceny technologii medycznych należy przedstawić w pierwszej kolejności porównanie z refundowaną technologią opcjonalną (komparatorem), czyli procedurą medyczną, finansowaną ze środków publicznych **możliwą do zastosowania w danym stanie klinicznym, we wnioskowanym wskazaniu**, dostępną na terytorium Rzeczypospolitej Polskiej, zgodnie ze stanem faktycznym w dniu złożenia wniosku.

Podobnie wytyczne HTA (AOTM 04/01/2010) definiują w pierwszej kolejności komparator jako tzw. **istniejącą praktykę, czyli sposób postępowania, który w praktyce medycznej prawdopodobnie zostanie zastąpiony przez ocenianą technologię**.

Leki biologiczne stosowane w leczeniu łuszczycy plackowatej: etanercept (Enbrel®), adalimumab (Humira®), infliksymab (Remsima®) oraz ustekinumab (Stelara®) zgodnie z Obwieszczeniem Ministra Zdrowia w sprawie wykazu refundowanych leków, środków spożywczych specjalnego przeznaczenia żywieniowego oraz wyrobów medycznych, z dnia 26 sierpnia 2015 roku, znajdują się na liście leków refundowanych włączonych do programu leczenia ciężkiej postaci łuszczycy plackowatej (ICD-10 L 40.0) (MZ 26/08/2015). Chorzy kwalifikujący się do leczenia adalimumabem, etanerceptem lub ustekinumabem w ramach programu lekowego muszą spełniać następujące kryteria dotyczące nasilenia procesu łuszczycowego ze wskaźnikami:

- PASI > 18;
- DLQI (ewentualnie CDLQI) > 10;
- BSA > 10.

Z kolei chorzy kwalifikowani w ramach programu do leczenia infliksymabem muszą spełniać kryteria:

- PASI > 10;
- DLQI (ewentualnie CDLQI) > 10;
- BSA > 10 (MZ 26/08/2015).

Obecnie leczenie trwa do czasu podjęcia przez lekarza prowadzącego decyzji o wyłączeniu pacjenta z programu, zgodnie z kryteriami przedstawionymi w opisie przedmiotowego programu. Leczenie ustekinumabem w ramach programu należy kontynuować do momentu osiągnięcia remisji, jednak nie dłużej niż 48 tygodni. W raporcie za populację docelową, zgodnie z uzgodnionymi zmianami w zapisach programu lekowego, przyjęto pacjentów z wyjściowym PASI >10 i ≤ 18 oraz kontynuujących leczenie biologiczne w ramach programu lekowego powyżej 48. tygodnia do 104 tygodni (z PASI

> 10). Chorzy ci podnadto spełniają wskazania rejestracyjne ChPL oraz inne kryteria programu lekowego, tj. przestali reagować na leczenie lub mają przeciwwskazania, lub nie tolerują innych metod leczenia ogólnego.

W leczeniu umiarkowanych i ciężkich postaci łuszczycy wytyczne praktyki klinicznej, w tym Polskiego Towarzystwa Dermatologicznego, rekomendują zastosowanie fototerapii (PUVA lub fototerapii o wąskim spektrum UVB), klasycznego leczenia ogólnego (cyklosporyna A, metotreksat, acytretyna w monoterapii lub skojarzeniu z fototerapią PUVA lub UVB) oraz leczenia miejscowego, jako terapii uzupełniającej leczenie ogólne. W przypadku nieskuteczności, przeciwwskazań lub braku tolerancji standardowego leczenia ogólnego zalecane jest rozpoczęcie terapii preparatami biologicznymi.

Rozważana w raporcie populacja docelowa to, jak wspomniano pacjenci, którzy przestali reagować na leczenie lub mają przeciwwskazania, lub nie tolerują standardowego leczenia ogólnego, ale nie są włączani do programu leczenia biologicznego ustekinumabem ze względu na kryterium PASI lub nie mogą go kontynuować powyżej 48 tygodni. W takich przypadkach zgodnie z zapisami aktualnego programu lekowego nie ma możliwości stosowania u nich leczenia biologicznego adalimumabem i etanerceptem, w związku z czym leki te nie stanowią komparatora dla ustekinumabu.

Chorzy stanowiący populację docelową dla ustekinumabu (pacjenci z wyjściowym PASI > 10 i ≤ 18 oraz kontynuujący leczenie biologiczne w ramach programu lekowego powyżej 48. tygodnia) mogą być jednak leczeni w ramach aktualnie obowiązującego programu lekowego infliksymabem, w związku z czym lek ten stanowi podstawowy komparator.

Ponadto należy przyjąć, iż pacjenci mogą stosować również leczenie miejscowe oraz, w przypadku braku przeciwwskazań lub nietolerancji w wywiadzie, ewentualne powtórne próby standardowego leczenia ogólnego, mając na uwadze jego wcześniejszą nieskuteczność. W rekomendacjach Prezesa AOTMiT oceniając wybór komparatorów dla leku biologicznego infliksymab zaznaczono, że: „...stosowanie terapii standardowej nie wydaje się najwłaściwsze z uwagi na linię leczenia, gdyż wytyczne postępowania klinicznego umiejscawiają infliksymab po leczeniu miejscowym, systemowym czy fototerapii, jednakże z dużym prawdopodobieństwem terapia standardowa stanowi aktualną praktykę kliniczną (zgodnie z informacjami wnioskodawcy) i jest jednocześnie finansowana ze środków publicznych, co odpowiada definicji komparatora i powinno stanowić przedmiot porównania z infliksymabem...” (AOTMiT 18/2015). Możliwość zastosowania standardowego leczenia klinicznego jest też obserwowana w praktyce klinicznej, w badaniu *Puig 2015* opisującym chorych leczonych w Klinice Dermatologii w Barcelonie, po nieskuteczności anty-TNF alfa i ustekinumabu podejmowano ponowne próby standardowego leczenia ogólnego (przy czym wcześniejsze włączenie leków biolo-

gicznych było warunkowane nieskutecznością lub przeciwwskazaniami do leczenia standardowego). W opinii eksperta klinicznego najczęściej stosowana farmakoterapia łuszczycy o stopniu umiarkowanym do ciężkiego obejmuje cyklosporynę, metotreksat, leki katalityczne (kwas salicylowy, kwas mlekowy, mocznik), steroidy (betametazon, mometazon, hydrokortyzon), pochodne witaminy D (calcipotriol, takalcitol), pochodne witaminy A i cygnolinę. Aktualnie na liście leków refundowanych znajdują się preparaty z substancjami czynnymi cyklosporyna oraz metotreksat oraz preparaty steroidowe (betametazon, hydrokortyzon), które to leki uwzględniono w oszacowaniach ekonomicznych. W analizie ekonomicznej nie uwzględniano leków dostępnych bez recepty oraz leków recepturowych tj. leków katalitycznych, pochodnych witaminy D i A oraz cygnoliny. Poza tym w oszacowaniu nie została ujęta substancja czynna mometazon, ponieważ w chwili obecnej nie jest refundowana we wskazaniu obejmującym leczenie łuszczycy (MZ 26/08/2015).

Celem pełnej oceny efektywności klinicznej ustekinumabu, zwłaszcza ze względu na możliwość wyróżnienia podgrupy pacjentów obecnie nie objętej refundacją ustekinumabu, tj. z wyjściowym PASI > 10 i ≤ 18 oraz kontynuujących leczenie powyżej 48. tygodnia do 104 tygodni, jako komparator uwzględniono również placebo stosowane celem zaślepienia względem ustekinumabu w grupie komparatora podawane wraz z dopuszczonym leczeniem towarzyszącym.

Status refundacyjny komparatorów dla preparatu ustekinumab przedstawiono w rozdziale 3.6.

1.12. Dobór punktów końcowych

Głównym punktem końcowym rozważanym w analizie klinicznej jest poprawa oceniana wskaźnikiem PASI (ang. *Psoriasis Area and Severity Index*), definiowana jako poprawa o $\geq 75\%$ – PASI 75. PASI 75 jest wykorzystywane w ocenie leków biologicznych w łuszczycy przez NICE (*Woolacott 2006*), a także jest zalecane jako punkt końcowy w badaniach klinicznych przez EMA (*EMA 2005*). Pochodnymi PASI 75 jest poprawa kliniczna o co najmniej 50%, 90% i 100%, określana jako odpowiednio: PASI 50, PASI 90 i PASI 100. Ze względu na charakter ocenianego schorzenia, tj. o przewlekłym charakterze wpływającym na jakość życia chorych, wskazane jest również przyjęcie jako pierwszorzędowego punktu końcowego – jakości życia. W ocenie klinicznej poszukiwano zatem także oceny jakości życia związanej ze zdrowiem określonej kwestionariuszem DLQI (ang. *Dermatology Life Quality Index*) lub innymi kwestionariuszami. Ponadto należy ocenić inne dodatkowe kliniczne punkty końcowe obecne w próbach klinicznych, m.in.: ogólną odpowiedź ocenianą przez lekarza (PGA, ang. *Physician's Global Assessment*) i bezpieczeństwo.

W analizie ekonomicznej należy przetestować w ramach modelowania wyniki kliniczne wyrażone wskaźnikiem PASI na jakość życia i przeżycie skorygowane o jakość (QALY, z ang. *Quality Adjusted Life Years*), które są rekomendowaną przez Agencję Oceny Technologii Medycznych miarą efektu, zwłaszcza w przypadku chorób przewlekłych o istotnym wpływie na jakość życia chorego (*AOTM 2010*).

1.13. Zakres analiz

1.13.1. Analiza efektywności klinicznej

Analiza efektywności klinicznej będzie miała na celu ocenę skuteczności i bezpieczeństwa stosowania ustekinumabu w leczeniu osób dorosłych z łuszczycą plackowatą z wyjściowym PASI od > 10 do 18 punktów, u których nie powiodło się leczenie lub występują przeciwwskazania, lub występuje nietolerancja w stosunku do innego rodzaju terapii systemowych obejmujących leczenie cyklosporyną, metotreksatem i metodą PUVA, w odniesieniu do infliksymabu oraz leczenia standardowego.

Analiz zostanie przeprowadzona w oparciu o aktualne wytyczne Oceny Technologii Medycznych wersja 2.1, stanowiące załącznik do zarządzenia nr 1/2010 Prezesa AOTM z dnia 4 stycznia 2010 r. w sprawie wytycznych oceny świadczeń opieki zdrowotnej (AOTM 2010), oraz wytyczne przeprowadzania przeglądów systematycznych Cochrane Collaboration: *Cochrane Handbook for Systematic Reviews of Interventions*, wersja 5.1.0 (Higgins 2011).

W celu odnalezienia dostępnych danych naukowych (badań z randomizacją, doniesień konferencyjnych aktualizujących wyniki tych prób, badań obserwacyjnych oraz badań dotyczących efektywności praktycznej) zostanie wykonany przegląd systematyczny, z uwzględnieniem słów kluczowych, zgodnych ze sformułowanym pytaniem badawczym, opartym o następujący schemat PICO:

- **Populacja (P, z ang. *population*)** – dorośli pacjenci z umiarkowaną lub ciężką postacią łuszczycy plackowatej, u których nie uzyskano poprawy po leczeniu z zastosowaniem co najmniej dwóch różnych metod klasycznej terapii ogólnej (metotreksat, retinoidy, cyklosporyna, PUVA) lub występują przeciwwskazania do stosowania wyżej wymienionych metod terapii ogólnej lub wystąpiły działania niepożądane po stosowaniu wyżej wymienionych metod terapii ogólnej uniemożliwiające ich kontynuowanie oraz u których uzyskano następującą ocenę nasilenia procesu łuszczycowego ze wskaźnikami: PASI > 10, DLQI > 10, BSA > 10;
- **Interwencja (I, z ang. *intervention*)** – ustekinumab w postaci wstrzyknięć podskórnych w dawkach zarejestrowanych, gdy było to możliwe wyróżniano wyniki dla dawki 45 mg u chorych o masie ciała ≤ 100 kg lub 90 mg u chorych > 100kg, ale dopuszczano badania ze stałą dawką bez względu na masę ciała, by nie ograniczać dostępnych danych klinicznych;
- **Komparatory (C, z ang. *comparison*)** – infliksymab w dawce 5 mg/kg masy ciała, placebo, standardowe leczenie miejscowe i ogólne. Komparator nie był wymagany w przypadku badań bez randomizacji;
- **Punkty końcowe/Miary efektów zdrowotnych (O, z ang. *outcome*)** – poprawa kliniczna oceniana wskaźnikiem PASI (ang. *Psoriasis Area and Severity Index*), definiowana jako poprawa

o co najmniej 75% – PASI 75, poprawa kliniczna o co najmniej 50%, 90% i 100%, określana jako odpowiednio: PASI 50, PASI 90 i PASI 100, jakość życia, ogólna odpowiedź oceniana przez lekarza (PGA, ang. *Physician's Global Assessment*) oraz bezpieczeństwo.

Celem oceny w podgrupie obecnie nie objętej refundacją ustekinumabu należy włączyć badania kliniczne z randomizacją oraz próby bez randomizacji umożliwiające wyróżnienie wyników u pacjentów z wyjściowym PASI > 10 i ≤ 18 oraz kontynuujących leczenie powyżej 48 tygodnia do 104 tygodni (z PASI > 10).

Przy braku badań bezpośrednio porównujących ustekinumab z infliksymabem należy rozważyć wykonanie porównania pośredniego przez wspólny komparator na podstawie badań klinicznych z randomizacją. Nie należy stosować w tym wypadku kryterium dostępności wyników w poszukiwanej podgrupie pacjentów, by nie ograniczać danych po stronie infliksymabu.

Ponadto wskazane jest również przeprowadzenie dodatkowej oceny bezpieczeństwa na podstawie danych Urzędu Rejestracji Produktów Leczniczych, Wyrobów Medycznych i Produktów Biobójczych, Europejskiej Agencji Leków (EMA, z ang. *European Medicines Agency*) oraz agencji rejestracyjnej Stanów Zjednoczonych Ameryki (FDA, z ang. *Food and Drug Administration*).

1.13.2. Analiza ekonomiczna

Z uwagi na istotny wpływ rozważanego problemu zdrowotnego zarówno na jakość jak i długość życia chorych, ocenę ekonomiczną produktu leczniczego Stelara® należy przeprowadzić techniką analizy kosztów-użyteczności (CUA), gdzie miarę wyniku zdrowotnego stanowią lata życia skorygowane o jakość (QALY). Przyjęcie zyskanych lat życia (LYG) jako dodatkowej miary efektu nie jest konieczne. W myśl zaleceń Agencji Oceny Technologii Medycznych, w analizie podstawowej należy przyjąć dożywni horyzont czasowy, gdyż wyniki i koszty leczenia ciężkiej łuszczycy ujawniają się w ciągu całego życia chorego (AOTM 04/01/2010). W przypadku stwierdzenia braku istotnych różnic w efektach zdrowotnych pomiędzy ocenianymi komparatorami należy rozważyć przeprowadzenie analizy minimalizacji kosztów (CMA).

Biorąc pod uwagę proponowane finansowanie produktu Stelara® w ramach programu lekowego, analizę należy przeprowadzić z perspektywy płatnika publicznego za usługi zdrowotne w Polsce (Narodowy Fundusz Zdrowia), uwzględniając koszty bezpośrednie związane z rozważanym problemem zdrowotnym. Celem wypełnienia minimalnych wymagań określonych w Rozporządzeniu Ministra Zdrowia z dnia 2 kwietnia 2012 r. (MZ 02/04/2012), w ramach oddzielnego wariantu należy zastosować także perspektywę wspólną podmiotu zobowiązanego do finansowania świadczeń ze środków

publicznych i świadczeniobiorcy. W przypadku, gdy wnioskowane warunki objęcia refundacją obejmują instrument dzielenia ryzyka (RSS), analizę ekonomiczną należy wykonać w oddzielnych wariantach: (1) z uwzględnieniem RSS; (2) bez uwzględnienia RSS.

Należy wykonać przegląd systematyczny badań ekonomicznych dotyczących zastosowania ustekinumabu we wskazaniu leczenia ciężkiej łuszczycy plackowatej oraz przegląd systematyczny użyteczności stanów zdrowia wyróżnionych w modelu farmakoekonomicznym. W celu porównania metodyki i wyników przeprowadzonej analizy z innymi modelami dotyczącymi tego samego problemu, należy wykonać przegląd systematyczny opublikowanych analiz ekonomicznych dla ustekinumabu we wskazaniu ciężkiej łuszczycy plackowatej.

Opracowanie analizy ekonomicznej powinno uwzględniać aktualne polskie Wytyczne Oceny Technologii Medycznych wersja 2.1, przygotowane przez Zespół Ekspertów działający we współpracy z Agencją Oceny Technologii Medycznych (AOTM 04/01/2010) oraz Rozporządzeniem Ministra Zdrowia w sprawie minimalnych wymagań, jakie muszą spełniać analizy zawarte w uzasadnieniu wniosku o objęcie refundacją i ustalenie urzędowej ceny zbytu leku, środka spożywczego specjalnego przeznaczenia żywieniowego, wyrobu medycznego, które nie mają odpowiednika refundowanego w danym wskazaniu (MZ 02/04/2012).

1.13.3. Analiza wpływu na system ochrony zdrowia

Analiza wpływu na system powinna obejmować porównanie dwóch alternatywnych scenariuszy. Scenariusz aktualny odpowiadałby sytuacji braku finansowania ustekinumabu w ramach programu lekowego, natomiast scenariusz nowy zakładałby realizację programu leczenia biologicznego ciężkiej łuszczycy z udziałem ustekinumabu w populacji chorych obecnie mogących otrzymywać infliksymab.

W analizie należy wykonać oszacowanie wielkości populacji docelowej chorych z ciężką łuszczycą, kwalifikujących się do terapii ustekinumabem, w oparciu o polskie dane epidemiologiczne i/lub oszacowania eksperckie.

Analiza wpływu na system ochrony zdrowia powinna uwzględniać niepewność oszacowania głównych parametrów, od których zależą będą spodziewane wydatki płatnika. W tym celu zaleca się rozważenia wariantów skrajnych: minimalnego i maksymalnego. Zgodnie z wytycznymi przeprowadzania oceny technologii medycznych (AOTM 04/01/2010) w analizie należy przyjąć co najmniej dwuletni horyzont czasowy. Zaleca się, aby w analizie uwzględnić nie tylko koszty substancji czynnych, ale i inne składowe kosztów – koszty podania leków, monitorowania i diagnostyki oraz leczenia działań niepożądanych, a obliczeń dokonać z perspektywy płatnika publicznego (NFZ). W przypadku, gdy

wnioskowane warunki objęcia refundacją obejmują instrument dzielenia ryzyka (RSS), analizę należy wykonać w oddzielnych wariantach: (1) z uwzględnieniem RSS; (2) bez uwzględnienia RSS.

W analizie należy uwzględnić także wpływ na organizację udzielania świadczeń zdrowotnych oraz aspekty etyczne i społeczne.

W przypadku, gdy BIA wykaże wzrost kosztów z perspektywy płatnika publicznego, należy wykonać dodatkowo analizę racjonalizacyjną, przedstawiającą rozwiązania dotyczące refundacji leków, środków spożywczych specjalnego przeznaczenia żywieniowego, wyrobów medycznych, których objęcie refundacją spowoduje uwolnienie środków publicznych w wielkości odpowiadającej co najmniej wzrostowi kosztów wynikającemu z analizy wpływu na budżet.

2. Piśmiennictwo

- Aestimo 2009** Stelara® (ustekinumab) w leczeniu łuszczycy. Analiza kliniczna, ekonomiczna i wpływu na system ochrony zdrowia, wersja 1.2. Kraków 2009
- AOTM 2009** Stanowisko Rady Konsultacyjnej nr 9/6/22/2009 z dnia 9 listopada 2009r. w sprawie zasadności zakwalifikowania leczenia łuszczycy zwykłej (plackowatej) przy wykorzystaniu produktów leczniczych etanercept (Enbrel®), adalimumab (Humira®), infliksimab (Remicade®) i ustekinumab (Stelara®) w ramach terapeutycznego programu zdrowotnego Narodowego Funduszu Zdrowia jako świadczenia gwarantowanego.
- AOTM 2010** Załącznik do zarządzenia nr 1/2010 Prezesa Agencji Oceny Technologii Medycznych z dnia 4 stycznia 2010 r. w sprawie wytycznych oceny świadczeń opieki zdrowotnej.
- AOTM 50/2012** Rekomendacja nr 50/2012 Prezesa Agencji Oceny Technologii Medycznych z dnia 22 sierpnia 2012 r. w sprawie objęcia refundacją produktu leczniczego Stelara (ustekinumab) 45 mg, roztwór do wstrzykiwań, 1 fiołka 0,5 ml (90 mg/ml) w ramach programu lekowego: "Leczenie ciężkich postaci łuszczycy pospolitej z zastosowaniem ustekinumabu".
- AOTM 77/2011** Rekomendacja nr 77/2011 Prezesa Agencji Oceny Technologii Medycznych z dnia 24 października 2011 r. w sprawie zakwalifikowania świadczenia opieki zdrowotnej „Leczenie łuszczycy plackowatej lekami biologicznymi” w ramach terapeutycznego programu zdrowotnego, jako świadczenia gwarantowanego. Warszawa, 24 października 2011r.
- AOTM 92/2011** Stanowisko Rady Konsultacyjnej nr 92/2011 z dnia 24 października 2011 r. w sprawie zakwalifikowania świadczenia opieki zdrowotnej „Leczenie łuszczycy plackowatej lekami biologicznymi” jako świadczenia gwarantowanego.
- AOTMiT 18/2015** Rekomendacja nr 18/2015 z dnia 23 marca 2015 r. Prezesa Agencji Oceny Technologii Medycznych i Taryfikacji w sprawie objęcia refundacją produktu leczniczego Remsima (infliksymab), 100 mg, proszek do sporządzania koncentratu roztworu do infuzji, w ramach programu lekowego: „Leczenie infliksymabem umiarkowanej i ciężkiej postaci łuszczycy plackowatej (ICD-10 L 40.0)”. Warszawa, 23 marca 2015 r.
- AOTMiT 4/2015** Wniosek o objęcie refundacją i ustalenie urzędowej ceny zbytu leku Remsima (infliksymab) w ramach programu lekowego: „Leczenie infliksymabem umiarkowanej i ciężkiej postaci łuszczycy plackowatej (ICD-10 L 40.0)”. Analiza weryfikacyjna. Nr: AOTMiT-OT-4351-4/2015. Warszawa, 13 marca 2015 r.
- Armstrong 2015** Armstrong AW, Bagel J, Van Voorhees AS, Robertson AD, Yamauchi PS. Combining biologic therapies with other systemic treatments in psoriasis: evidence-based, best-practice recommendations from the Medical Board of the National Psoriasis Foundation. JAMA Dermatol. 2015; 151(4): 432-438.
- AWMSG 2014** All Wales Medicines Strategy Group. Dostępne online pod adresem: <http://www.awmsg.org/awmsgonline/app/appraisalinfo/324>
Data ostatniego dostępu: 28 sierpnia 2015 r.
- Basińska 2013** Basińska MA, Szymańska L. Związek nastroju z cechami choroby u osób z łuszczycą. Przegl Dermatol 2010; 100: 146–153.
- CADTH 2009** Canadian Expert Drug Advisory Committee Final Recommendation Ustekinumab. Indication: Chronic Moderate to Severe Plaque Psoriasis. CEDAC Final Recommendation. Dostępne online pod adresem: https://www.cadth.ca/media/cdr/complete/cdr_complete_Stelara_June-17-2009.pdf
Data ostatniego dostępu: 28 sierpnia 2015.
- Camargo 2013** Camargo CMS, Brotas AM, Ramos-e-Silva M, Carneiro S. Isomorphic phenomenon of Koebner: Facts and controversies. Clinics in Dermatology 2013; 31: 741–749.
- CGMPP 2009** Canadian Psoriasis Guidelines Committee. Canadian Guidelines for the Management of

- Plaque Psoriasis; June 2009. Chapter 6: Management of moderate to severe plaque psoriasis.
- Chandran 2010** Chandran V, Raychaudhuri SP. Geoeidemiology and environmental factors of psoriasis and psoriatic arthritis. *Journal of Autoimmunity*; 2010 J314eJ321.
- Chodorowska 2006** Chodorowska G, Bryczek M, Dąbrowska-Członka M, Bartosińska J. W jakim stopniu chorzy na łuszczycę interesują się swoją chorobą? – badanie wstępne. *Post Dermatol Alergol* 2006; 12 (4): 186–191.
- ChPL Celestone 2012** Charakterystyka Produktu Leczniczego Celestone z dnia 24 lutego 2012 r.
- ChPL Eauoral 2012** Charakterystyka Produktu Leczniczego Equoral z dnia 21 czerwca 2012 roku.
- ChPL Hydrocortisonum AFP 2012** Charakterystyka Produktu Leczniczego Hydrocortisonum AFP z dnia 24 kwietnia 2012 r.
- ChPL MethotrexatEbewe 2014** Charakterystyka Produktu Leczniczego Methotrexat z dnia 16 października 2014 r.
- ChPL Otezla 2015** Charakterystyka Produktu Leczniczego Otezla z dnia 16 lutego 2015 r.
- ChPL Remsima 2015** 10/03/2015 Remsima -EMA/H/C/002576 -IB/0021. Charakterystyka produktu leczniczego Remsima 100 mg proszek do sporządzania koncentratu roztworu do infuzji z dnia 20 kwietnia 2015 r.
- ChPL Stelara 2015** 28/07/2015 Stelara -EMA/H/C/000958 -IA/0047/G. Charakterystyka produktu leczniczego Stelara (45 mg i 90 mg) roztwór do wstrzykiwań z dnia 13 sierpnia 2015 r.
- Christophers 2007** Christophers E. Comorbidities in psoriasis. *Clin Dermatol*. 2007 Nov-Dec;25(6):529-34.
- DMA 2014** Danish Medicines Agency. Dostępne online pod adresem:
<http://medicinpriser.dk/>
<http://sundhedsstyrelsen.dk/da/nyheder/2013/~media/82E0DBAE51B8452198DD506AC11BABC0.ashx>
Data ostatniego dostępu: 28 sierpnia 2015 r.
- EMA 2005** European Medicines Agency. Committee For Medicinal Products For Human Use. Guideline on clinical investigation of medicinal Products indicated for the treatment of psoriasis. CPMP/EWP/2454/02. Jun 2005
- European S3-Guidelines 2015** European S3-Guidelines on the systemic treatment of psoriasis vulgaris Update 2015. Dostępne online pod adresem: <http://www.euroderm.org/edf/index.php/edf-guidelines/category/5-guidelines-miscellaneous?download=32:guideline-psoriasis>
Data ostatniego dostępu: 28 sierpnia 2015 r.
- Gudjonsson 2007** Gudjonsson JE, Elder JT. Psoriasis: epidemiology *Clinics in Dermatology* 2007; 25: 535–546.
- GUS 2014** Witkowski J, Dmochowska H, Adach-Stankiewicz E, Adamczewski W, Bielak R, Jeznach M, Kamińska-Gawryluk E, Kurska L, Nowak L, Poławska H, Rogalińska D, Stańczak J, Szydłowska G, Tkaczyk W, Walkowska K, Woźniak H, Zgierska A, Żyra M, Bielska M, Chmielewska A, Chmielewski M, Cierniak-Piotrowska M, Daniłowska A, Daszkowska A, Filip P, Gudaszewski G, Kaczorowski P, Kostrzewa Z, Rutkowska L, Urbanowicz M, Wysocka A, Znajewska A, Szajtys D, Stańczak J, Gorczyca B, Mossakowska J, Motrenko-Makuch L. Główny Urząd Statystyczny. Roczniki Branżowe. Rocznik demograficzny 2014. Zakład Wydawnictw Statystycznych, Warszawa.
- HAS 2011** Haute Autorité de Santé. Avis de la Commission de la transparence. Stelara CT-8633. Dostępne online pod adresem:
http://www.has-sante.fr/portail/upload/docs/application/pdf/2012-11/stelara_ct_8633.pdf
Data ostatniego dostępu: 28 sierpnia 2015 r.

- Higgins 2011** Higgins JPT, Green S (red.). Cochrane Handbook for Systematic Reviews of Interventions. Wersja 5.1.0 [aktualizacja marzec 2011]. The Cochrane Collaboration, 2011.
- Hsu 2012** Hsu S, MD; Papp KA, Lebwohl MG, Bagel J, Blauvelt A, Duffin KC, Crowley J, Eichenfield LF, MD; Feldman SR, Fiorentino DF, Gelfand JM, Gottlieb AB, Jacobsen C, Kalb RE, Kavanaugh A, Korman NJ, Krueger GG, Michelon MA, Morison W, Ritchlin CT, Gold LS, Stone SP, Strober BE, Van Voorhees AS, Weiss SC, Karolyn Wanat K, Bebo Jr BF. Consensus Guidelines for the Management of Plaque Psoriasis. Arch Dermatol. 2012; 148(1): 95-102
- Kofoed 2015** Kofoed K, Skov L, Zachariae C. New Drugs and Treatment Targets in Psoriasis. Acta Derm Venereol 2015; 95: 133–139.
- Kowzan-Korman 2003** Kowzan-Korman A. Łuszczycyca – etiologia i leczenie. Nowiny Lekarskie 2003;72(3): 223-227.
- Langley 2005** Langley RG, Krueger GG, Griffiths CE. Psoriasis: epidemiology, clinical features, and quality of life. Ann Rheum Dis. 2005 Mar;64 Suppl 2:ii18-23; discussion ii24-5.
- Lebwohl 2003** Lebwohl M. Psoriasis. Lancet. 2003 Apr 5;361(9364):1197-204.
- Łuczowska 2005** Łuczowska M, Żaba R. Łuszczycyca. Przew Lek 2005;7:38-49.
- Menter 2009** Menter A, Korman NJ, Elmets CA, Feldman SR, Gelfand JM, Gordon KB, Gottlieb A, Koo JYM, Lebwohl M, Lim HW, Van Voorhees AS, Beutner KR, Bhushan R. Guidelines of care for the management of psoriasis and psoriatic arthritis. Section 3. Guidelines of care for the management and treatment of psoriasis with topical therapies. J Am Acad Dermatol 2009, 60(4): 643 - 659
- Menter 2009a** Alan Feldman, Gelfand JM, Gordon KB, Gottlieb AB, Koo JYM, Lebwohl M, HW. Lim, Van Voorhees AS, Beutner KR, Bhushan R. Guidelines of care for the management of psoriasis and psoriatic arthritis. Section 4. Guidelines of care for the management and treatment of psoriasis with traditional systemic agents J Am Acad Dermatol 2009, 61(3): 451 – 485.
- Menter 2011** Menter A, Korman NJ, MD, Elmets CA, Feldman SR, Gelfand JM, Gordon KB, Gottlieb A, Koo JYM, Lebwohl M, Leonardi CL, Lim HW, Van Voorhees AS, Beutner KR, Ryan C, Bhushan R. Guidelines of care for the management of psoriasis and psoriatic arthritis. Section 6. Guidelines of care for the treatment of psoriasis and psoriatic arthritis: Case-based resentations and evidence-based conclusions. 2011;65 (1): 137-174.
- Menter2008** Menter A, Korman NJ, MD, Elmets CA, Feldman SR, Gelfand JM, Gordon KB, Gottlieb A, Koo JYM, Lebwohl M, Leonardi CL, Lim HW, Van Voorhees AS, Beutner KR, Ryan C, Bhushan R. Guidelines of care for the management of psoriasis and psoriatic arthritis. Section 1. Overview of psoriasis and guidelines of care for the treatment of psoriasis with biologics. J Am Acad Dermatol 2008, 58 (5): 826-850.
- Murphy 2011** Murphy G, Reich K. In touch with psoriasis: topical treatments and current guidelines. Journal of the European Academy of Dermatology and Venereology 2011;25:3-8.
- MZ 26/08/2015** Obwieszczenie Ministra Zdrowia z dnia 26 sierpnia 2015 r. w sprawie wykazu refundowanych leków, środków spożywczych specjalnego przeznaczenia żywieniowego oraz wyrobów medycznych na dzień 1 września 2015 r.
Dostępne online pod adresem: <http://www.bip.mz.gov.pl/legislacja/akty-prawne/obwieszczenie-ministra-zdrowia-z-dnia-26-sierpnia-2015-r.-w-sprawie-wykazu-refundowanych-lekow,-srodkow-spozywczych-specjalnego-przeznaczenia-zywnieniowego-oraz-wyrobow-medycznych-na-dzien-1-wrzesnia-2015-r>.
Data ostatniego dostępu: 27 sierpnia 2015 r.
- Nast 2011** Nast A, Boehncke W-H, Mrowietz U, Ockenfels H-M, Philipp S, Reich K, Rosenbach T, Sammain A, Schlaeger M, Sebastian M, Sterry W, Streit V, Augustin M, Erdmann R, Klaus J, Koza J, Müller S, Orzechowski H-D, Rosumeck S, Schmid-Ott G, Weberschock T, Rzany B.

Leitlinie zur Therapie der Psoriasis vulgaris. Update 2011.

Dostępne online pod adresem: http://www.awmf.org/uploads/tx_szleitlinien/013-001l_S3_Psoriasis_vulgaris_Therapie_01.pdf

Data ostatniego dostępu: 28 sierpnia 2015 r.

Nast 2012

Nast A, Boehncke WH, Mrowietz U, Ockenfels HM, Philipp S, Reich K, Rosenbach T, Sammain A, Schlaeger M, Sebastian M, Sterry W, Streit V, Augustin M, Erdmann R, Klaus J, Koza J, Muller S, Orzechowski HD, Rosumeck S, Schmid-Ott G, Weberschock T, Rzany B. German S3-guidelines on the treatment of psoriasis vulgaris (short version) Arch Dermatol Res 2012; 304: 87–113.

NICE 2009

NICE technology appraisal guidance 180. Ustekinumab for the treatment of adults with moderate to severe psoriasis.

NICE 2012

NICE clinical guideline 153. Psoriasis. The assessment and management of psoriasis. Issued: October 2012.

NICE 2012a

Biologic drugs for the treatment of inflammatory disease in rheumatology, dermatology and gastroenterology. Commissioning guide. Implementing NICE guidance. NICE, November 2012

Dostępne online pod adresem:

<https://www.nice.org.uk/proxy/?sourceUrl=http%3a%2f%2fwww.nice.org.uk%2fmedia%2fF95%2f42%2fUpdateTA247AndPsoriasisCG.pdf>

Data ostatniego dostępu: 28 sierpnia 2015 rok.

NICE 2013

NICE quality standard 40. Psoriasis. Issued: August 2013.

NPF 2014

National Psoriasis Foundation. Dostępne online pod adresem:

<http://www.psoriasis.org/about-psoriasis/treatments/severity>

Data ostatniego dostępu: 28 sierpnia 2015 r.

Ormerod 2010

Ormerod AD, Campalani E, Goodfield MJD. British Association of Dermatologists guidelines on the efficacy and use of acitretin in dermatology. British Journal of Dermatology. 2010, 162: 952–963.

Palotai 2010

Palotai T, Szepietowski JC, Pec J, Arenberger P, Giurcaneanu C, Gyulai R, Milijko J, Pärna E, Mikazans I, Grusauskas N, Hodik M. A Survey of Disease Severity, Quality of Life, and Treatment Patterns of Biologically Naive Patients with Psoriasis in Central and Eastern Europe. Acta Dermatovenerol Croat 2010;18(3):151-162

Pathirana 2009

Pathirana D, Ormerod AD, Saiag P, Smith C, Spuls PI, Nast. A, Barker J, Bos JD, Burmester GR, Chimenti S, Dubertret L, Eberlein B, Erdmann R, Ferguson J, Girolomoni G, Gisondi P, Giunta A, Griffiths CEM, Hönigsmann H, Hussain M, Jobling R, Karvonen SL, Kemeny L, Kopp I, Leonardi C, Maccarone M, Menter A, Mrowietz U, Naldi L, Nijsten T, Ortonne JP, Orzechowski HD, Rantanen T, Reich K, Reytan N, Richards H, Thio, HB, van de Kerkhof, P, Rzany B. European S3-Guidelines on the systemic treatment of psoriasis vulgaris. European Dermatologist Forum. 2009

PBAC 2009

Final Public Summary Document. November 2009 PBAC Meeting. Ustekinumab (rmc), solution for injection, 45 mg in 0.5 mL, Stelara® Listopad 2009. Dostępne online pod adresem:

http://www.pbs.gov.au/industry/listing/elements/pbac-meetings/psd/2009-11/Ustekinumab_112009.pdf;jsessionid=kon95ccgxtmk11uqjsi8cvly/

Data ostatniego dostępu: 28 sierpnia 2015 r.

Peters 2000

Peters BP, Weissman FG, Gill MA. Pathophysiology and treatment of psoriasis. Am J Health-Syst Pharm. 2000;57(7):645-662.

Puig 2013

Puig L, Carrascosa JM, Carretero G, de la Cueva P, Lafuente-Urrez RF, Belinchón I, Sánchez-Regaña M, García-Bustínduy M, Ribera M, Alsina M, Ferrándiz C, Fonseca E, García-Patos V, Herrera E, López-Estebanz JL, Marrón SE, Moreno JC, Notario J, Rivera

- R, Rodriguez-Cerdeira C, Romero A, Ruiz-Villaverde R, Taberner R, Vidal D; Spanish Psoriasis Group of the Spanish Academy of Dermatology and Venereology. Spanish evidence-based guidelines on the treatment of psoriasis with biologic agents, 2013. Part 1: on efficacy and choice of treatment. Spanish Psoriasis Group of the Spanish Academy of Dermatology and Venereology. *Actas Dermosifiliogr.* 2013; 104(8): 694-709.
- Puig 2015** Puig L, Ruiz-Salas V. Long-term efficacy, safety and drug survival of ustekinumab in a Spanish cohort of patients with moderate to severe plaque psoriasis. *Dermatology.* 2015;230(1):46-54.
- Romańska-Gocka 2009** Romańska-Gocka K. Farmakoterapia łuszczycy. *Farm Pol* 2009; 65(9): 647-654.
- Sánchez-Regaña 2014** Sánchez-Regaña M1, Aldunce Soto MJ2, Belinchón Romero I3, Ribera Pibernat M4, Lafuente-Urrez RF5, Carrascosa Carrillo JM6, Ferrándiz Foraster C6, Puig Sanz L7, Daudén Tello E8, Vidal Sarró D9, Ruiz-Villaverde R10, Fonseca Capdevila E11, Rodríguez Cerdeira MC12, Alsina Gibert MM13, Herrera Acosta E14, Marrón Moya SE15; en representación del Grupo Español de Psoriasis de la Academia Española de Dermatología y Venereología. Evidence-based guidelines of the spanish psoriasis group on the use of biologic therapy in patients with psoriasis in difficult-to-treat sites (nails, scalp, palms, and soles). *Actas Dermosifiliogr.* 2014;105(10):923-34.
- Schön 2005** Schön MP, Henning Boehncke W. Psoriasis. *NEJM* 2005;352:1899-912.
- SIGN 2010** Scottish Intercollegiate Guidelines Network. 121. Diagnosis and management of psoriasis and psoriatic arthritis in adults. October 2010.
- SMC 2010** Scottish Medicines Consortium, 572/09. Advice on ustekinumab (Stelara) for the treatment of moderate to severe plaque psoriasis in adults who failed to respond to, or who have a contraindication to, or are intolerant to other systemic therapies including ciclosporin, methotrexate and psoralen and UVA treatment (PUVA) (restricted). 8 luteo 2010. Dostępne online pod adresem:
http://www.scottishmedicines.org.uk/SMC_Advice/Advice/572_09_ustekinumab__Stelara_/ustekinumab__Stelara_
Data ostatniego dostępu: 28 sierpnia 2015 r.
- Smith 2009** Smith CH, Anstey AV, Barker JN, Burden AD, Chalmers RJ, Chandler DA, Finlay AY, Griffiths CE, Jackson K, McHugh NJ, McKenna KE, Reynolds NJ, Ormerod AD. British Association of Dermatologists' guidelines for biologic interventions for psoriasis 2009. *Br J Dermatol* 2009;161(5):987-1019.
- Stawczyk 2011** Stawczyk M, Szczerkowska-Dobosz A, Komorowska O, Dobosz M, Maciejewska-Radomska A. Znaczenie diety w łuszczycy— przewlekłej układowej chorobie zapalnej. *Forum Zaburzeń Metabolicznych* 2011; 2(3): 205–212.
- Szepietowski 2010** Szepietowski J, Adamski Z, Chodorowska G, Gliński W, Kaszuba A, Placek W, Rudnicka L, Reich A. Rekomendacje Polskiego Towarzystwa Dermatologicznego dotyczące stosowania leków biologicznych w łuszczycy zwyczajnej. *Przegl Dermatol* 2010; 97: 1–13.
- Szepietowski 2012** Szepietowski J, Adamski Z, Chodorowska G, Gliński W, Kaszuba A, Placek W, Rudnicka L, Reich A. Leczenie łuszczycy zwyczajnej – rekomendacje ekspertów Polskiego Towarzystwa Dermatologicznego. Część I: łuszczycy łagodna, łuszczycy wieku dziecięcego. *Przegl Dermatol* 2012; 99, 83–96.
- Szepietowski 2014** Szepietowski J, Adamski Z, Chodorowska G, Kaszuba A, Placek W, Rudnicka L, Reich A. Leczenie łuszczycy – rekomendacje ekspertów Polskiego Towarzystwa Dermatologicznego. Część II: łuszczycy umiarkowana do ciężkiej. *Przegl Dermatol* 2014; 101: 455–472.
- Wielowieyska-Szybińska 2012** Wielowieyska-Szybińska D, Wojas-Pelc A. Przebieg i postępowanie w łuszczycy zwykłej. *Post Dermatol Alergol* 2012; 19(2): 123–127.
- Wolf 2012** Wolf P, Weger W, Legat FJ, et al. Treatment with 311-nm ultraviolet B enhanced re-

sponse of psoriatic lesions in ustekinumab-treated patients: a randomized intraindividual trial. Br J Dermatol. 2012;166(1):147-153.

Woolacott 2006

Woolacott N., Hawkins N., Mason A., Kainth A., Khadjesari Z., Vergel J.B., Misso K., Light K., Chalmers R., Sculpher M., Riemsma R. Etanercept and efalizumab for the treatment of psoriasis: a systematic review. Health Technology Assessment 2006; 10(46):1-233, i-iv.

Zimmermann-Górska 2014

Zimmermann-Górska I, Szechiński J, Kucharz EJ, Kwiatkowska B, Wiland P. Zapalenia stawów z zajęciem stawów kręgosłupa. W: Gajewski P. Interna Szczeklika. Podręcznik chorób wewnętrznych, 2014. Medycyna Praktyczna, Kraków 2014.

ZKdsLBŁ/p14/30/06/2014

Protokół nr 14 z posiedzenia Zespołu Koordynacyjnego Do Spraw leczenia Biologicznego w Łuszczycy Plackowatej. Dostępny online pod adresem:

http://www2.nfz.gov.pl/download/gfx/nfz/pl/defaultaktualnosci/367/10/1/protokol_nr_14.pdf
Data ostatniego dostępu: 28 sierpnia 2015 r.

ZKdsLBŁ/p6/30/09/2013

Protokół nr 6 z posiedzenia Zespołu Koordynacyjnego Do Spraw leczenia Biologicznego w Łuszczycy Plackowatej. Dostępny online pod adresem:

https://www.google.pl/url?sa=t&rct=j&q=&esrc=s&source=web&cd=5&cad=rja&uact=8&ved=0CDQQFjAEahUKE-wi6iZT_3dLHAhXHORQKHSugBGw&url=http%3A%2F%2Fwww.nfz.gov.pl%2Fdownload%2Fgfx%2Ffnfz%2Fpl%2Fdefaultaktualnosci%2F367%2F10%2F1%2Fprotokol_nr_06.pdf&ei=ovnjVbqwM8fzUKvAkuAG&usg=AFQjCNGkjlRpSq70ZZOXoD_MNhWO5cbrA
Data ostatniego dostępu: 28 sierpnia 2015 r.

Załączniki

Rozdział

III

3.1. Opis komparatora – Remsima (infliksymab)

Poniższe opracowanie powstało w oparciu o charakterystykę produktu leczniczego z dnia 20 kwietnia 2015 roku (*ChPL Remsima 2015*).

Tabela 11. Opis komparatora – Remsima (infliksymab).

Zagadnienia rejestracyjne	Podmiot odpowiedzialny posiadający pozwolenie na dopuszczenie do obrotu:	Celltrion Healthcare Hungary Kft., 1023 Budapest, Árpád Fejedelem útja 26-28., Węgry
	Numery pozwolenia na dopuszczenie do obrotu:	EU/1/13/853/001 EU/1/13/853/002 EU/1/13/853/003 EU/1/13/853/004 EU/1/13/853/005
	Data wydania pierwszego dopuszczenia do obrotu/data przedłużenia pozwolenia:	Data wydania pierwszego pozwolenia na dopuszczenie do obrotu: 10 września 2013 r. Data ostatniego przedłużenia pozwolenia: bd.
	Data zatwierdzenia lub częściowej zmiany Charakterystyki Produktu Leczniczego	Data częściowej zmiany Charakterystyki Produktu Leczniczego: Szczegółowa informacja o tym produkcie jest dostępna na stronie internetowej Europejskiej Agencji Leków: http://www.ema.europa.eu/ .
Grupa farmakoterapeutyczna:	leki immunosupresyjne, inhibitory czynnika martwicy nowotworu alfa (TNF α)	
Kod ATC	L04AB02	
Dostępne preparaty	Remsima 100 mg proszek do sporządzania koncentratu roztworu do infuzji. Jedna fiolka zawiera 100 mg infliksymabu. Po rekonstytucji każdy ml zawiera 10 mg infliksymabu.	
Właściwości farmakodynamiczne i farmakokinetyczne	<p>Właściwości farmakodynamiczne</p> <p>Remsima jest produktem leczniczym biopodobnym.</p> <p><u>Mechanizm działania:</u></p> <p>Infliksymab jest chimerycznym ludzko-mysim przeciwciałem monoklonalnym, wiążącym się z dużym powinowactwem zarówno z rozpuszczalną, jak i transbłonową formą ludzkiego czynnika martwicy nowotworu alfa (TNFα - tumour necrosis factor) ale nie wiążącym się z limfotoksyną α</p>	

(TNF β).

Działanie farmakodynamiczne:

Infliksymab hamuje funkcjonalną aktywność TNF α w różnorodnych testach biologicznych *in vitro*. Infliksymab zapobiega chorobie u transgenicznych myszy, u których rozwija się zapalenie wielostawowe jako wynik konstytucyjnej ekspresji ludzkiego TNF α . Kiedy podano go po wystąpieniu objawów choroby, umożliwił gojenie uszkodzonych stawów. *In vivo*, infliksymab szybko tworzy stabilne kompleksy z ludzkim TNF α , co jest równoznaczne z utratą aktywności biologicznej przez TNF α .

Zwiększone stężenie TNF α oznaczane w stawach pacjentów chorych na RZS korelowało z większą aktywnością choroby. W RZS leczenie infliksymabem zmniejszało naciek komórek zapalnych do objętych stanem zapalnym stawów, jak również ekspresję cząsteczek odpowiedzialnych za adhezję komórkową, chemotaktyczność i degradację tkanek. Po leczeniu infliksymabem występowało u pacjentów zmniejszenie stężenia interleukiny 6 (IL-6) i białka C-reaktywnego (CRP – *C-reactive protein*) w surowicy, oraz zwiększenie stężenia hemoglobiny u pacjentów z reumatoidalnym zapaleniem stawów z wyjściowo obniżonym stężeniem hemoglobiny, w porównaniu do wyników wyjściowych. Ponadto po stymulacji mitogennej *in vitro* nie wykazywano znacznego spadku ilościowego limfocytów krwi obwodowej ani reakcji rozrostowej w porównaniu z komórkami nieleczonych pacjentów. U pacjentów z łuszczycą leczenie infliksymabem spowodowało zmniejszenie zapalenia naskórka i normalizację różnicowania keratynocytów w blaszkach łuszczycowych. W łuszczycowym zapaleniu stawów krótkotrwałe leczenie infliksymabem zmniejsza liczbę komórek T i naczyń krwionośnych w błonie maziowej i skórnych zmianach łuszczycowych.

Histologiczna ocena wycinków okrężnicy, pobieranych przed i 4 tygodnie po podaniu infliksymabu, wykazała znaczne zmniejszenie oznaczalnego TNF α . Leczenie infliksymabem pacjentów z chorobą Crohna związane było także ze znacznym zmniejszeniem zwykle podwyższonego stężenia wskaźnika stanu zapalnego - białka C-reaktywnego (CRP) w surowicy. Całkowita liczba białych krwinek, we krwi obwodowej pacjentów leczonych infliksymabem, ulegała tylko nieznacznym zmianom, chociaż zmiany w liczbie limfocytów, monocytów i krwinek białych obojętnochnych odzwierciedlały przesunięcia w kierunku normy. Jednojądrzaste komórki krwi obwodowej (PBMC- *peripheral blood mononuclear cells*) pacjentów leczonych infliksymabem wykazywały niezmniejszoną odpowiedź proliferacyjną na bodźce, w porównaniu z komórkami pacjentów nieleczonych. W wyniku leczenia infliksymabem nie obserwowano żadnych istotnych zmian w produkcji cytokin przez stymulowane PBMC. Analiza komórki jednojądrzastych blaszki właściwej, otrzymanych w wyniku biopsji błony śluzowej jelita wykazała, że leczenie infliksymabem spowodowało zmniejszenie liczby komórek zdolnych do wydzielania TNF i interferonu γ . Dodatkowe badania histologiczne udowodniły, że leczenie infliksymabem zmniejsza napływ komórek zapalnych do obszarów jelit dotkniętych chorobą oraz obecność wskaźników stanu zapalnego w tych miejscach. Ocena endoskopowa błony śluzowej jelita wykazała cechy gojenia śluzówki u pacjentów leczonych infliksymabem.

Właściwości farmakokinetyczne

Jednorazowa infuzja dożylna w dawce 1, 5, 10 lub 20 mg/kg mc. infliksymabu powodowała proporcjonalne do dawki zwiększenie stężenia maksymalnego (C_{max}) w surowicy i pola powierzchni pod krzywą zależności stężenia od czasu (AUC). Objętość dystrybucji w stanie równowagi (mediana V_d od 3,0 do 4,1 litra) nie zależała od podanej dawki i wskazywała, że infliksymab jest głównie dystrybuowany w kompartmentcie naczyniowym. Nie stwierdzono zależności farmakokinetyki od czasu. Nie określono dróg eliminacji infliksymabu. Nie wykryto infliksymabu w postaci niezmiennionej w moczu. Nie obserwowano większej różnicy w klirensie lub objętości dystrybucji w zależności od wieku i masy ciała u pacjentów z RZS. Nie badano farmakokinetyki infliksymabu u pacjentów w wieku podeszłym. Nie prowadzono badań u pacjentów z chorobami nerek lub wątroby.

Po pojedynczych dawkach 3, 5 lub 10 mg/kg mc. mediana wartości stężenia C_{max} wynosiła odpowiednio 77, 118 i 277 mikrograma/ml. Mediana końcowego okresu półtrwania w zakresie tych dawek wynosiła od 8 do 9,5 dni. U większości pacjentów infliksymab był wykrywalny w surowicy krwi w ciągu 8 tygodni po podaniu dawki pojedynczej 5 mg/kg mc. w chorobie Crohna oraz po podaniu dawki podtrzymującej 3 mg/kg mc. co 8 tygodni w RZS.

Ponowne podanie infliksymabu (5 mg/kg mc. w 0, 2 i 6 tygodniu w chorobie Crohna z przetokami, 3 lub 10 mg/kg mc. co 4 lub 8 tygodni w RZS) nieznacznie wpłynęło na kumulację infliksymabu w surowicy po podaniu drugiej dawki. Nie obserwowano kumulacji leku w surowicy, która miała-

	<p>by znaczenie kliniczne. U większości pacjentów z chorobą Crohna z przetokami można było wykryć infliksymab w surowicy w ciągu 12 tygodni (zakres 4-28 tygodni) od podania.</p> <p><i>Dzieci i młodzież</i></p> <p>Populacyjna analiza farmakokinetyczna przeprowadzona na podstawie danych uzyskanych od pacjentów z wrzodziejącym zapaleniem jelita grubego (N=60), chorobą Crohna (N=112), młodzieńczym reumatoidalnym zapaleniem stawów (N=117) i chorobą Kawasaki (N=16) w ogólnym przedziale wiekowym od 2 miesięcy do 17 lat wykazała, że ekspozycja na infliksymab była uzależniona od masy ciała w sposób nieliniowy. Przy podaniu 5 mg/kg mc. infliksymabuco 8 tygodni przewidywana mediana ekspozycji na infliksymab w stanie stacjonarnym (pole pod krzywą zmian stężenia w czasie w stanie stacjonarnym, AUC_{ss}) u dzieci i młodzieży w wieku od 6 do 17 lat była o około 20% niższa niż przewidywana mediana ekspozycji na lek w stanie stacjonarnym u osób dorosłych. Przewidywana mediana wartości AUC_{ss} u dzieci w wieku od 2 do poniżej 6 lat była o około 40% niższa niż u osób dorosłych, choć liczba pacjentów, których dane posłużyły do oszacowania tej wielkości, jest ograniczona.</p>
<p>Wskazania</p>	<ul style="list-style-type: none"> • umiarkowana do ciężkiej postać łuszczycy plackowatej u dorosłych pacjentów, którzy przestali reagować na leczenie, mają przeciwwskazania, lub nie tolerują innych schematów leczenia ogólnego, w tym leczenia cyklosporyną, metotreksatem lub psoralenami i naświetlaniami promieniami UVA (PUVA); • łuszczycowe zapalenie stawów; • reumatoidalne zapalenie stawów; • choroba Crohna u dorosłych, dzieci i młodzieży; • wrzodziejące zapalenie jelita grubego u dorosłych, dzieci i młodzieży; • zeszywniające zapalenie stawów kręgosłupa.
<p>Dawkowanie i sposób podawania</p>	<p>Leczenie produktem leczniczym Remsima powinno być rozpoczęte i prowadzone przez wykwalifikowanego lekarza z doświadczeniem w diagnostyce i leczeniu reumatoidalnego zapalenia stawów, zapalnych chorób jelit, zeszywniającego zapalenia stawów kręgosłupa, łuszczycowego zapalenia stawów lub łuszczycy. Produkt leczniczy Remsima należy podawać dożylnie. Infuzje produktu leczniczego Remsima powinny być wykonywane przez doświadczony personel medyczny, przeszkolony w wykrywaniu wszelkich problemów związanych z infuzjami. Pacjenci leczeni produktem leczniczym Remsima powinni otrzymać ulotkę dla pacjenta i dodatkowo specjalną Kartę Ostrzeżeń.</p> <p>W czasie leczenia produktem leczniczym Remsima, dawki stosowanych jednocześnie innych leków, np. kortykosteroidów czy leków immunosupresyjnych, powinny być zoptymalizowane.</p> <p><u>Dawkowanie</u></p> <p><i>Dorośli (w wieku ≥ 18 lat)</i></p> <p>Łuszczycyca</p> <p>5 mg/kg mc. podawane w infuzji dożylniej. Następnie po 2 i 6 tygodniach od pierwszego podania należy podać dodatkowe infuzje w dawce 5 mg/kg mc., a potem co 8 tygodni. Jeśli pacjent niezareaguje na leczenie po 14 tygodniach (tj. po podaniu 4 dawek), nie należy podawać kolejnych dawek infliksymabu.</p> <p>Reumatoidalne zapalenie stawów (RZS)</p> <p>3 mg/kg mc. podawane w infuzji dożylniej. Kolejne infuzje w dawce 3 mg/kg mc. podawane są po 2 i 6 tygodniach od pierwszej infuzji, a następnie co 8 tygodni.</p> <p>Leczenie produktem leczniczym Remsima wymaga równoczesnego podawania metotreksatu.</p> <p>Dostępne dane sugerują, że odpowiedź kliniczną uzyskuje się w ciągu 12 tygodni leczenia. Jeśli odpowiedź pacjenta nie jest odpowiednia lub po tym okresie odpowiedź zaniknie, należy rozważyć stopniowe zwiększenie dawki o około 1,5 mg/kg, do maksymalnej dawki 7,5 mg/kg, co 8 tygo-</p>

dni. Alternatywnie można rozważyć podawanie dawki 3 mg/kg, w odstępie co 4 tygodnie. Jeśli uzyskano odpowiednią odpowiedź u pacjentów, należy kontynuować leczenie wybraną dawką lub z wybraną częstością podawania. Należy dokładnie rozważyć kontynuację leczenia u pacjentów, u których nie stwierdzono korzyści leczniczej w ciągu pierwszych 12 tygodni leczenia lub po dostosowaniu dawki.

Umiarkowana do ciężkiej, czynna postać choroby Crohna

5 mg/kg mc. podawane w infuzji dożylniej, a następnie dodatkowo 5 mg/kg mc. po 2 tygodniach od pierwszego podania leku. Jeśli pacjent nie odpowiada na leczenie po podaniu 2 dawek, nie należy stosować dodatkowego leczenia infliksymabem. Dostępne dane nie uzasadniają dalszego leczenia infliksymabem pacjentów, którzy nie odpowiedzieli w ciągu 6 tygodni na podanie pierwszej infuzji.

U pacjentów odpowiadających na leczenie zaleca się następujące alternatywne sposoby dalszego leczenia:

- Podtrzymanie: kolejne infuzje w dawce 5 mg/kg mc. po 6 tygodniach po podaniu pierwszej dawki, a następnie infuzje co 8 tygodni 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 odpowiedź na leczenie przywrócić poprzez zwiększenie dawki leku. Należy dokładnie rozważyć dalsze kontynuowanie leczenia u pacjentów, u których nie obserwowano żadnej korzyści terapeutycznej po dostosowaniu dawki leku.

Postać czynna choroby Crohna z przetokami

5 mg/kg mc. podawane w infuzji dożylniej, a następnie po 2 i 6 tygodniach 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 leczenia infliksymabem.

U pacjentów odpowiadających na leczenie zaleca się następujące alternatywne sposoby dalszego leczenia:

- Podtrzymanie: kolejne infuzje w dawce 5 mg/kg mc. co 8 tygodni 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 tygodni.

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 przywrócić poprzez zwiększenie dawki leku. Należy dokładnie rozważyć dalsze kontynuowanie leczenia u pacjentów, u których nie obserwowano żadnej korzyści terapeutycznej po dostosowaniu dawki leku.

Doświadczenie z ponownym podawaniem w przypadku nawrotu objawów podmiotowych lub przedmiotowych choroby Crohna jest ograniczone. Brak porównawczych wyników dotyczących stosunku korzyści do ryzyka z innymi alternatywnymi metodami ciągłego leczenia.

Wrzodzące zapalenie jelita grubego

5 mg/kg mc. podawane w infuzji dożylniej. Następnie po 2 i 6 tygodniach od pierwszego podania należy podać dodatkowe infuzje w dawce 5 mg/kg mc., a potem co 8 tygodni.

Z dostępnych danych wynika, że odpowiedź kliniczną uzyskuje się w ciągu 14 tygodni leczenia, tj. po podaniu trzech dawek. Należy dokładnie rozważyć kontynuację leczenia u pacjentów, u których nie stwierdzono korzyści leczniczej w czasie tego okresu.

Zesztywniające zapalenie stawów kręgosłupa

5 mg/kg mc. podawane w infuzji dożylniej. Następnie po 2 i 6 tygodniach od pierwszego podania należy podać dodatkowe infuzje w dawce 5 mg/kg mc., a potem co 6 do 8 tygodni. Jeśli pacjent niezareaguje na leczenie do 6 tygodnia (tj. po podaniu 2 dawek), nie należy podawać kolejnych dawek infliksymabu.

Łuszczycowe zapalenie stawów

5 mg/kg mc. podawane w infuzji dożylniej. Następnie po 2 i 6 tygodniach od pierwszego podania należy podać dodatkowe infuzje w dawce 5 mg/kg mc., a potem co 8 tygodni.

Ponowne podanie w łuszczycy

Ograniczone doświadczenie dotyczące ponownego podania w łuszczycy jednej dawki infliksymabu po 20-tygodniowej przerwie wskazuje na zmniejszenie skuteczności i zwiększenie liczby przypadków łagodnych lub średnio nasilonych reakcji związanych z infuzją w porównaniu do pierwszego kursu leczenia.

Ponowne podanie w chorobie Crohna i reumatoidalnym zapaleniu stawów (RZS)

Jeśli wystąpi nawrót objawów podmiotowych i przedmiotowych choroby, infliksymab można podać ponownie w ciągu 16 tygodni od ostatniej infuzji. W badaniach klinicznych reakcje nadwrażliwości typu późnego obserwowano niezbyt często. Występowały one, gdy przerwa w stosowaniu infliksymabu była krótsza niż 1 rok. Nie oceniono skuteczności i bezpieczeństwa ponownego stosowania infliksymabu po przerwie dłuższej niż 16 tygodni. Dotyczy to zarówno pacjentów z chorobą Crohna jak i z reumatoidalnym zapaleniem stawów. Nie oceniono skuteczności i bezpieczeństwa ponownego stosowania infliksymabu po przerwie dłuższej niż 16 tygodni. Dotyczy to zarówno pacjentów z chorobą Crohna jak i z reumatoidalnym zapaleniem stawów.

Ponowne podanie we wrzodziejącym zapaleniu jelita grubego

Nie określono bezpieczeństwa stosowania ani skuteczności ponownego podawania inaczej niż co 8 tygodni.

Ponowne podanie w zeszywniającym zapaleniu stawów kręgosłupa

Nie określono bezpieczeństwa stosowania ani skuteczności ponownego podawania inaczej niż co 6 do 8 tygodni.

Ponowne podanie w łuszczycowym zapaleniu stawów

Nie określono bezpieczeństwa stosowania ani skuteczności ponownego podawania inaczej niż co 8 tygodni.

Ograniczone doświadczenie dotyczące ponownego leczenia po kolejnym rzucie choroby za pomocą schematów reindukcyjnych sugeruje większy odsetek reakcji na wlew, w tym poważnych reakcji na wlew, w porównaniu do 8-tygodniowego leczenia podtrzymującego.

Ponowne podanie leku w poszczególnych wskazaniach

W przypadku przerwania leczenia podtrzymującego i potrzeby ponownego włączenia produktu nie zaleca się stosowania schematu reindukcyjnego. W tej sytuacji produkt leczniczy Remsima należy ponownie podać w dawce pojedynczej, a następnie w dawce podtrzymującej zgodnie z powyższymi zaleceniami.

Pacjenci w podeszłym wieku (≥ 65 lat)

Nie przeprowadzono specjalnych badań produktu leczniczego Remsima w populacji pacjentów w podeszłym wieku. W badaniach klinicznych nie obserwowano większej różnicy w klirensie lub objętości dystrybucji w zależności od wieku pacjenta. Nie ma konieczności dostosowania dawki. celu uzyskania większej ilości informacji dotyczących bezpieczeństwa stosowania produktu leczniczego Remsima u pacjentów w podeszłym wieku.

Zaburzenia czynności nerek i (lub) czynności wątroby

Produktu leczniczego Remsima nie badano w tej grupie pacjentów. Nie można podać żadnych zaleceń dotyczących dawki leku.

*Dzieci i młodzież***Łuszczycyca**

Nie określono bezpieczeństwa stosowania ani skuteczności produktu leczniczego Remsima u dzieci i młodzieży w wieku poniżej 18 lat w leczeniu

łuszczycy. Brak zaleceń dotyczących dawkowania.

Choroba Crohna (6 do 17 lat)

5 mg/kg mc. podawane w infuzji dożylniej, następnie infuzje w dawce 5 mg/kg mc. po 2 i 6 tygodniach od pierwszej infuzji, a potem co 8 tygodni. Dostępne dane nie uzasadniają dalszego leczenia infliksymabem u dzieci i młodzieży, które nie zareagowały w ciągu pierwszych 10 tygodni leczenia.

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 odstęp między dawkami skrócono do mniej niż 8 tygodni, 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 odstępem.

Nie określono bezpieczeństwa stosowania ani skuteczności produktu leczniczego Remsima u dzieci z chorobą Crohna w wieku poniżej 6 lat. Brak zaleceń dotyczących dawkowania u dzieci w wieku poniżej 6 lat.

Wrzodzące zapalenie jelita grubego (6 do 17 lat)

5 mg/kg mc. podawane w infuzji dożylniej, następnie infuzje w dawce 5 mg/kg mc. po 2 i 6 tygodniach od pierwszej infuzji, a potem co 8 tygodni. Dostępne dane nie uzasadniają dalszego leczenia infliksymabem u dzieci i młodzieży, które nie zareagowały w ciągu pierwszych 8 tygodni leczenia.

Nie określono bezpieczeństwa stosowania ani skuteczności produktu leczniczego Remsima u dzieci z wrzodzącym zapaleniem jelita grubego w wieku poniżej 6 lat. Brak zaleceń dotyczących dawkowania u dzieci w wieku poniżej 6 lat.

Młodzieńcze idiopatyczne zapalenie stawów, łuszczycowe zapalenie stawów, zeszywniające zapalenie stawów kręgosłupa

Nie określono bezpieczeństwa stosowania ani skuteczności produktu leczniczego Remsima u dzieci i młodzieży w wieku poniżej 18 lat w leczeniu młodzieńczego idiopatycznego zapalenia stawów, łuszczycowego zapalenia stawów, zeszywniającego zapalenia stawów kręgosłupa. Brak zaleceń dotyczących dawkowania.

Młodzieńcze reumatoidalne zapalenie stawów

Nie określono bezpieczeństwa stosowania ani skuteczności produktu leczniczego Remsima u dzieci i młodzieży w wieku poniżej 18 lat w leczeniu młodzieńczego reumatoidalnego zapalenia stawów. Brak zaleceń dotyczących dawkowania.

Zaburzenia czynności nerek i (lub) czynności wątroby

Produktu leczniczego Remsima nie badano w tych grupach pacjentów. Nie można podać żadnych zaleceń dotyczących dawki leku.

Sposób podawania

Produkt leczniczy Remsima powinien być podawany w infuzji dożylniej trwającej 2 godziny. Wszystkich pacjentów, którym podano produkt leczniczy Remsima, należy obserwować przez co najmniej 1-2 godzin po infuzji, aby zauważyć ostre reakcje związane z infuzją leku. Musi być dostępny zestaw reanimacyjny, taki jak adrenalina, środki przeciwhistaminowe, kortykosteroidy oraz aparatura do sztucznego oddychania. Pacjenci mogą otrzymać wcześniej np. lek przeciwhistaminowy, hydrokortyzon i (lub) paracetamol; można również zmniejszyć szybkość infuzji, w celu zmniejszenia ryzyka reakcji związanych z infuzją, szczególnie w przypadkach, gdy reakcje związane z infuzją występowały w przeszłości.

Krótszy czas podawania wlewu we wskazaniach dla dorosłych

U starannie wybranych dorosłych pacjentów, którzy tolerowali przynajmniej trzy początkowe 2-godzinne wlewy produktu leczniczego Remsima (faza indukcji) i otrzymują leczenie podtrzymujące, można uwzględnić podanie kolejnych wlewów w czasie nie krótszym niż 1 godzina. 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 w dawkach ≥ 6 mg/kg.

<p>Przeciwwskazania</p>	<ul style="list-style-type: none"> • Pacjenci z nadwrażliwością na infliksymab w wywiadzie, inne białka mysie lub na którąkolwiek substancję pomocniczą; • Pacjenci z gruźlicą lub innymi ciężkimi zakażeniami, takimi jak posocznica, ropnie i zakażenia oportunistyczne; • Pacjenci z umiarkowaną lub ciężką niewydolnością serca (NYHA klasa III/IV).
<p>Specjalne ostrzeżenia i środki ostrożności dotyczące stosowania</p>	<p>Aby ułatwić identyfikację i monitorowanie pochodzenia biologicznych produktów leczniczych należy wyraźnie odnotować (lub określić) w dokumentacji pacjenta znak towarowy i numer serii podanego produktu.</p> <p><u>Reakcje związane z infuzją i nadwrażliwość</u></p> <p>Stosowanie infliksymabu było związane z wystąpieniem ostrych reakcji związanych z infuzją, w tym wstrząsu anafilaktycznego i reakcji nadwrażliwości typu późnego.</p> <p>Ostre reakcje związane z infuzją, w tym wstrząs anafilaktyczny, mogą rozwinąć się w czasie infuzji (w ciągu kilku sekund) lub w ciągu kilku godzin po infuzji. Jeśli wystąpią ostre reakcje związane z infuzją, należy natychmiast przerwać infuzję. Musi być dostępny zestaw reanimacyjny, w skład którego wchodzi: adrenalina, środki przeciwhistaminowe, kortykosteroidy oraz aparatura do sztucznego oddychania. Aby zapobiec łagodnym i przemijającym reakcjom związanym z infuzją, pacjent może wcześniej otrzymać np. leki przeciwhistaminowe, hydrokortyzon i (lub) paracetamol. Mogące się tworzyć przeciwciała przeciwko infliksymabowi są związane ze wzrostem częstości występowania reakcji związanych z infuzją. Mała część reakcji związanych z infuzją należała do poważnych reakcji alergicznych. Obserwowano związek między powstawaniem przeciwciał wobec infliksymabu i skróceniem trwania odpowiedzi na leczenie. Jednoczesne podanie immunomodulatorów było związane ze zmniejszeniem liczby przypadków powstawania przeciwciał wobec infliksymabu i częstości 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 infliksymabem, mają zwiększone ryzyko powstania tych przeciwciał. Przeciwciała wobec infliksymabu nie zawsze są możliwe do wykrycia w próbkach surowicy. Jeśli wystąpią poważne reakcje, należy zastosować leczenie objawowe i nie wolno podawać kolejnych infuzji produktu leczniczego Remsima.</p> <p>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 produktu leczniczego Remsima. Należy zalecić pacjentowi, aby w przypadku wystąpienia jakiegokolwiek opóźnionego działania niepożądanego natychmiast zasięgnął porady lekarskiej. Pacjenci leczeni ponownie po długiej przerwie, muszą być bardzo uważnie obserwowani z uwagi na możliwość wystąpienia objawów nadwrażliwości typu późnego.</p> <p><u>Zakażenia</u></p> <p>Pacjenci muszą być uważnie monitorowani z uwagi na możliwość wystąpienia zakażeń, w tym zakażeń gruźliczych zarówno przed, podczas, jak i po zakończeniu leczenia produktem leczniczym Remsima. Eliminacja infliksymabu może trwać do 6 miesięcy, dlatego bardzo istotna jest obserwacja pacjentów w tym okresie. Leczenie produktem leczniczym Remsima należy przerwać, jeśli u pacjenta wystąpią objawy poważnego zakażenia lub posocznicy.</p> <p>U pacjentów z przewlekłym zakażeniem lub nawracającymi zakażeniami w wywiadzie, w tym u pacjentów poddanych leczeniu immunosupresyjnemu, należy zachować szczególną ostrożność rozważając podanie produktu leczniczego Remsima. Pacjentom należy doradzić aby, jeśli to możliwe, unikali narażenia na czynniki potencjalnie zwiększające ryzyko zakażenia.</p> <p>Czynnik martwicy nowotworu alfa (TNFα - ang. tumour necrosis factor alpha) 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 infliksymabem.</p> <p>Należy zauważyć, że zahamowanie TNFα może maskować objawy zakażenia, takie jak np. gorączkę. Wczesne rozpoznanie nietypowych objawów</p>

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 infliksymabem obserwowano występowanie gruźlicy, zakażeń bakteryjnych, w tym posocznicy i zapalenia płuc, inwazyjnych zakażeń grzybiczych, wirusowych i innych zakażeń oportunistycznych. Niektóre z tych zakażeń były śmiertelne; najczęściej obserwowano zakażenia oportunistyczne ze współczynnikiem śmiertelności > 5%, w tym pneumocystozę, kandydozę, listeriozę i aspergilozę.

Pacjenci leczeni produktem leczniczym Remsima, u których wystąpiło nowe zakażenie, należy poddać ścisłej obserwacji oraz całościowemu procesowi diagnostycznemu. Jeżeli u pacjenta wystąpi ciężkie zakażenie lub posocznica, należy przerwać podawanie produktu leczniczego Remsima i rozpocząć odpowiednie leczenie przeciwbakteryjne lub przeciwgrzybiczne do czasu opanowania zakażenia.

Gruźlica

Obserwowano przypadki czynnej gruźlicy u pacjentów przyjmujących infliksymab. Należy zauważyć, że w większości przypadków była to gruźlica z lokalizacją pozapłucną lub gruźlica prosówkowa.

Przed rozpoczęciem leczenia produktem leczniczym Remsima, 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 (rentgen klatki piersiowej, próba tuberkulinowa). Zaleca się, aby przeprowadzenie tych badań odnotować w Karcie Specjalnych Ostrzeżeń pacjenta. Należy pamiętać, że może wystąpić fałszywie ujemny wynik próby tuberkulinowej, zwłaszcza u ciężko chorych pacjentów lub pacjentów z upośledzoną odpornością.

W przypadku zdiagnozowania czynnej gruźlicy nie można rozpoczynać leczenia produktem leczniczym Remsima.

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 i ryzyko płynące z leczenia produktem leczniczym Remsima.

W przypadku zdiagnozowania utajonej gruźlicy przed rozpoczęciem leczenia produktem leczniczym Remsima musi być podjęte leczenie przeciwgruźlicze utajonej gruźlicy zgodnie z lokalnymi zaleceniami.

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 leczenia produktem leczniczym Remsima.

Zastosowanie leczenia przeciwgruźliczego przed rozpoczęciem leczenia produktem leczniczym Remsima 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 produkt leczniczy infliksymab obserwowano przypadki czynnej gruźlicy podczas leczenia gruźlicy utajonej i po jego zakończeniu.

Wszystkich pacjentów należy informować o konieczności kontaktu z lekarzem w przypadku wystąpienia objawów sugerujących wystąpienie gruźlicy (uporczywy kaszel, wyniszczenie/utrata masy ciała, stany podgorączkowe) podczas leczenia produktem leczniczym Remsima.

Inwazyjne zakażenia grzybicze

U pacjentów leczonych produktem leczniczym Remsima należy podejrzewać inwazyjne zakażenie 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 w postaci choroby rozsianej, raczej niż umiejscowionej, a u niektórych pacjentów z czynnym zakażeniem badania w kierunku antygenów i przeciwciał mogą dawać wyniki ujemne. Należy wdrożyć odpo-

wiednią przeciwgrzybiczą terapię empiryczną, jednocześnie prowadząc badania diagnostyczne, z uwzględnieniem zarówno ryzyka ciężkiego zakażenia grzybiczego, jak i ryzyka leczenia przeciwgrzybiczego.

U pacjentów, którzy zamieszkiwali lub podróżowali na terenach endemicznego występowania inwazyjnych zakażeń grzybiczych takich jak histoplazmoza, kokcydioidomykoza lub blastomykoza, należy wnikliwie ocenić stosunek korzyści do ryzyka podawania produktu leczniczego Remsima przed rozpoczęciem leczenia tym lekiem.

Choroba Crohna z przetokami

U pacjentów z chorobą Crohna z przetokami z ostrymi, ropnymi przetokami nie wolno rozpoczynać leczenia produktem leczniczym Remsima do czasu wykluczenia obecności źródła możliwego zakażenia, w szczególności ropnia.

Wznowa wirusowego zapalenia wątroby typu B (HBV)

U pacjentów otrzymujących inhibitor TNF, w tym infliksymab, którzy byli długotrwałymi nosicielami wirusa HBV, występowała wznowa wirusowego zapalenia wątroby typu B. W niektórych przypadkach doszło do zgonów.

Przed rozpoczęciem leczenia produktem leczniczym Remsima należy wykonać badania w kierunku zakażenia HBV. U pacjentów z dodatnimi wynikami badań w kierunku HBV zaleca się przeprowadzenie konsultacji z lekarzem z doświadczeniem w leczeniu wirusowego zapalenia wątroby typu B. Nosiciele wirusa zapalenia wątroby typu B, którzy wymagają leczenia produktem leczniczym Remsima, należy ściśle monitorować w celu wykrycia objawów aktywnego zakażenia HBV w czasie leczenia produktem leczniczym Remsima 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 wirusowego zapalenia wątroby typu B, należy przerwać leczenie produktem leczniczym Remsima i rozpocząć stosowanie skutecznego leczenia przeciwwirusowego oraz właściwego leczenia wspomagającego.

Przypadki dotyczące wątroby i dróg żółciowych

Po wprowadzeniu infliksymabu na rynek bardzo rzadko obserwowano przypadki żółtaczk i nieinfekcyjnego zapalenia wątroby, niektóre z objawami autoimmunologicznego zapalenia wątroby. W pojedynczych przypadkach w wyniku niewydolności wątroby doszło do przeszczepienia 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 produktu leczniczego Remsima i wykonać dokładne badania występujących zaburzeń.

Równoczesne podanie inhibitorów TNF-alfa i anakinry

W badaniach klinicznych równoczesne podanie anakinry i innego związku hamującego TNF α – etanerceptu było związane z ciężkimi zakażeniami i neutropenią bez zwiększenia skuteczności w porównaniu do etanerceptu stosowanego osobno. Ze względu na rodzaj działań niepożądanych obserwowanych po podaniu etanerceptu w skojarzeniu z anakinrą można spodziewać się wystąpienia podobnych działań niepożądanych po podaniu anakinry i innych związków hamujących TNF α . Z tego względu nie zaleca się kojarzenia produktu leczniczego Remsima z anakinrą.

Równoczesne podanie inhibitorów TNF-alfa i abataceptu

W badaniach klinicznych równoczesne podawanie antagonistów TNF i abataceptu było związane ze zwiększonym ryzykiem występowania zakażeń, w tym ciężkich zakażeń, w porównaniu z samymi antagonistami TNF, natomiast nie prowadziło do uzyskania większej korzyści klinicznej. Nie zaleca się stosowania produktu leczniczego Remsima w skojarzeniu z abataceptem.

Równoczesne podawanie innych leków biologicznych

Ilość informacji dotyczących podawania infliksymabu równocześnie z innymi produktami leczniczymi biologicznymi stosowanymi w leczeniu takich samych schorzeń, jakie leczy się infliksymabem, jest niewystarczająca. Nie zaleca się podawania infliksymabu równocześnie z tymi lekami biolo-

gicznymi ze względu na możliwość zwiększenia ryzyka zakażenia, a także wystąpienia innych potencjalnych interakcji farmakologicznych.

Zmiana jednego produktu leczniczego biologicznego z grupy DMARDS na inny produkt leczniczy biologiczny z grupy DMARDS

Podczas zmiany jednego produktu leczniczego biologicznego na inny produkt leczniczy 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.

Szczepionki zawierające żywe drobnoustroje/ czynniki zakaźne o zastosowaniu terapeutycznym

Ilość danych dotyczących odpowiedzi na szczepienie i rozwoju wtórnego zakażenia po podaniu szczepionek zawierających żywe drobnoustroje u pacjentów otrzymujących leczenie anti-TNF jest ograniczona. Po podaniu szczepionek zawierających żywe drobnoustroje może dojść do rozwoju zakażeń klinicznych, w tym także zakażeń rozsianych. Nie zaleca się stosowania szczepionek zawierających żywe drobnoustroje jednocześnie z produktem leczniczym Remsima.

Podanie innych czynników zakaźnych o zastosowaniu terapeutycznym, takich jak atenuowane bakterie (np. szczepionka BCG podawana dopęcherzowo w ramach immunoterapii przeciwnowotworowej), może spowodować rozwój zakażeń klinicznych, w tym także zakażeń rozsianych. Nie zaleca się podawania czynników zakaźnych o zastosowaniu terapeutycznym jednocześnie z produktem leczniczym Remsima.

Zjawiska autoimmunizacyjne

Względny niedobór TNF α wywołany leczeniem anti-TNF może spowodować uruchomienie zjawisk autoimmunizacyjnych. Jeśli u chorego leczonego produktem leczniczym Remsima wystąpią objawy sugerujące zespół toczeniopodobny oraz stwierdzone zostaną przeciwciała przeciw dwuniciowemu DNA, należy przerwać leczenie produktem leczniczym Remsima.

Przypadki neurologiczne

Stosowanie czynników hamujących aktywność TNF, takich jak infliksymab, związane jest z przypadkami pojawienia się lub nasilenia objawów klinicznych i (lub) radiologicznym potwierdzeniem chorób demielinizacyjnych ośrodkowego układu nerwowego, w tym stwardnienia rozsianego, i chorób demielinizacyjnych obwodowego układu nerwowego, w tym zespołu Guillain-Barré. Zaleca się dokładne rozważenie korzyści i ryzyka podawania anti-TNF pacjentom z istniejącymi wcześniej lub ostatnio zaistniałymi objawami zaburzeń demielinizacyjnych przed rozpoczęciem leczenia produktem leczniczym Remsima. Jeśli rozwiną się te zaburzenia, należy rozważyć zaprzestanie leczenia produktem leczniczym Remsima.

Nowotwory złośliwe i choroby limfoproliferacyjne

W tych 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 infliksymabu dla wszystkich zarejestrowanych wskazań częstość występowania chłoniaków u pacjentów leczonych infliksymabem była większa niż oczekiwana w populacji ogólnej, ale chłoniaki występowały rzadko. W okresie rejestracyjnym u pacjentów leczonych antagonistą TNF opisywano przypadki białaczki. U pacjentów z reumatoidalnym zapaleniem stawów, 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 infliksymabu u pacjentów ze średnio nasiloną lub ciężką przewlekłą obturacyjną chorobą płuc (POChP), stwierdzono występowanie większej ilości nowotworów u pacjentów leczonych infliksymabem niż u pacjentów grupy kontrolnej. Wszyscy pacjenci byli nałogowymi palaczami. U pacjentów o zwiększonym ryzyku wystąpienia nowotworów złośliwych z powodu nałogowego 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 z 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 porejestacyjnym u dzieci, młodzieży i młodych dorosłych (do 22. roku życia) leczonych antagonistami TNF (początek leczenia w wieku ≤ 18 lat), w tym infliksymabem, opisywano przypadki nowotworów złośliwych, z których część zakończyła się zgonem. W około 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 produktu leczniczego na rynek rzadko obserwowano przypadki chłoniaka T-komórkowego wątroby i śledziony (ang. hepatosplenic T-cell lymphoma, HSTCL) u pacjentów leczonych czynnikami hamującymi TNF w tym infliksymabem. 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 infliksymabem wystąpiła u pacjentów z chorobą Crohna lub wrzodziejącym zapaleniem jelita grubego w większości dotyczyły one młodzieży i młodych dorosłych mężczyzn. Należy rozważyć potencjalne ryzyko leczenia skojarzonego azatiopryną lub 6-merkaptopuryną z infliksymabem. Nie można wykluczyć ryzyka rozwoju chłoniaka T-komórkowego wątroby i śledziony u pacjentów leczonych produktem leczniczym Remsima.

U pacjentów przyjmujących leki blokujące aktywność TNF, w tym infliksymab, zgłaszano przypadki występowania czerniaka i raka z komórek Merkla. Zaleca się przeprowadzanie okresowych badań skóry, zwłaszcza u pacjentów, u których stwierdza się czynniki ryzyka rozwoju raka skóry.

Wszystkich pacjentów z wrzodziejącym zapaleniem jelita grubego, którzy mają zwiększone ryzyko wystąpienia dysplazji lub raka jelita grubego (na przykład pacjenci z długotrwałym wrzodziejącym zapaleniem jelita grubego lub pierwotnym stwardniającym zapaleniem dróg żółciowych) oraz pacjentów, którzy wcześniej mieli dysplazję lub raka jelita grubego, należy przed rozpoczęciem leczenia i czasie trwania choroby badać w regularnych odstępach czasu w kierunku dysplazji. Badanie powinno obejmować kolonoskopię i biopsję zgodnie z lokalnymi zaleceniami. Na podstawie obecnie dostępnych danych nie wiadomo, czy infliksymab wpływa na ryzyko rozwoju dysplazji i raka jelita grubego.

Ponieważ nie określono prawdopodobieństwa zwiększonego ryzyka rozwoju raka u pacjentów z nowo zdiagnozowaną dysplazją leczonych infliksymabem, ryzyko i korzyść dla każdego pacjenta muszą być dokładnie ocenione i należy rozważyć zaprzestanie leczenia.

Niewydolność serca

Produkt leczniczy Remsima należy ostrożnie podawać pacjentom z łagodną niewydolnością serca (NYHA klasa I/II). Pacjentów należy bardzo uważnie monitorować, a w razie wystąpienia nowych objawów niewydolności serca lub pogarszania się istniejących nie wolno kontynuować leczenia produktem leczniczym Remsima.

Reakcje hematologiczne

U pacjentów przyjmujących leki blokujące aktywność TNF, w tym infliksymab, obserwowano przypadki pancytopenii, leukopenii, neutropenii oraz trombocytopenii. Wszyscy pacjenci powinni zostać poinstruowani o konieczności zasięgnięcia porady lekarskiej, jeśli wystąpią u nich objawy przedmiotowe lub podmiotowe mogące wskazywać na dyskrazję (np. utrzymująca się gorączka, powstawanie siniaków, krwawienie, błądź). U pacjentów z potwierdzonymi istotnymi zaburzeniami hematologicznymi należy rozważyć przerwanie leczenia produktem leczniczym Remsima.

Inne

Doświadczenie dotyczące bezpieczeństwa stosowania infliksymabu u pacjentów po operacjach, włączając plastykę stawu, jest ograniczone. W przypadku planowania zabiegu operacyjnego należy wziąć pod uwagę długi okres półtrwania infliksymabu. Pacjenci wymagający przeprowadzenia zabiegu operacyjnego podczas leczenia produktem leczniczym Remsima muszą być bardzo uważnie monitorowani, czy występują u nich ewentualne zakażenia, dlatego należy zastosować odpowiednie środki.

W przypadku choroby Crohna brak odpowiedzi na leczenie może wskazywać na obecność ustalonego włókniejącego zwężenia jelita, która może

	<p>wymagać leczenia chirurgicznego. Nie ma dowodu wskazującego, że infliksymab pogarsza lub powoduje wystąpienia włókniejącego zwężenia jelita.</p> <p><u>Populacje szczególne</u></p> <p><u>Pacjenci w podeszłym wieku (≥ 65 lat)</u></p> <p>Częstość występowania ciężkich zakażeń była większa u pacjentów w wieku 65 lat i starszych, leczonych infliksymabem, niż u pacjentów poniżej 65. roku życia. Część zakażeń miała skutek śmiertelny. Należy zachować szczególną ostrożność podczas leczenia pacjentów w podeszłym wieku ze względu na ryzyko wystąpienia zakażenia.</p> <p><u>Dzieci i młodzież</u></p> <p><u>Zakażenia</u></p> <p>W badaniach klinicznych zakażenia zgłaszano u większego odsetka dzieci i młodzieży w porównaniu do pacjentów dorosłych.</p> <p><u>Szczepienia</u></p> <p>Zaleca się, aby dzieci i młodzież przed rozpoczęciem stosowania produktu leczniczego Remsima otrzymały w miarę możliwości wszystkie szczepionki, jakie powinny przyjąć w danym wieku zgodnie z aktualnymi wytycznymi.</p> <p><u>Nowotwory złośliwe i zaburzenia limfoproliferacyjne</u></p> <p>W okresie porejestracyjnym u dzieci, młodzieży i młodych dorosłych (w wieku do 22 lat) leczonych antagonistami TNF (początek leczenia w wieku ≤ 18 lat), w tym infliksymabem, opisywano przypadki nowotworów złośliwych, z których część zakończyła się zgonem. W około 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.</p> <p>Po wprowadzeniu produktu leczniczego na rynek rzadko obserwowano przypadki chłoniaka T-komórkowego wątroby i śledziony u pacjentów leczonych czynnikami hamującymi TNF, w tym infliksymabem. 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 infliksymabem wystąpiła u pacjentów z chorobą Crohna lub wrzodziejącym zapaleniem jelita grubego; w większości dotyczyły one młodzieży i młodych dorosłych mężczyzn. Należy rozważyć potencjalne ryzyko leczenia skojarzonego AZA lub 6-MP z infliksymabem. Nie można wykluczyć ryzyka rozwoju chłoniaka T-komórkowego wątroby i śledziony u pacjentów leczonych produktem leczniczym Remsima.</p>
<p>Wpływ na płodność, ciążę i laktację</p>	<p><u>Kobiety w wieku rozrodczym</u></p> <p>Kobiety w wieku rozrodczym muszą stosować odpowiednie środki antykoncepcyjne, aby zapobiec zajściu w ciążę. Stosowanie środków antykoncepcyjnych powinno obejmować również okres co najmniej 6 miesięcy po zakończeniu ostatniego leczenia produktem leczniczym Remsima.</p> <p><u>Ciąża</u></p> <p>Umiarkowana liczba (około 450) potencjalnie rejestrowanych ciąż, w czasie których zastosowano infliksymab, a których skutek jest znany, w tym ograniczona liczba (około 230 ciąż) narażenia w pierwszym trymestrze, nie wskazuje na istnienie nieoczekiwanego wpływu na rezultat ciąży. Z uwagi na hamowanie TNFα, infliksymab podawany w czasie ciąży może upośledzać prawidłową odpowiedź immunologiczną u noworodków. W</p>

	<p>badaniach toksycznego wpływu na reprodukcję u myszy, z zastosowaniem analogicznego przeciwciała, które wybiórczo hamuje aktywność mysiego TNFα, nie stwierdzono działania toksycznego na organizm matki oraz działania embriotoksycznego i teratogennego.</p> <p>Dostępne doświadczenie kliniczne jest zbyt ograniczone, aby wykluczyć ryzyko, i dlatego nie zaleca się stosowania produktu leczniczego Remsima w czasie ciąży.</p> <p>Infliksymab przenika przez łożysko i był wykrywany nawet przez 6 miesięcy w surowicy niemowląt urodzonych przez kobiety leczone infliksymabem podczas ciąży. W konsekwencji niemowlęta te mogą być narażone na większe ryzyko zakażenia. Nie zaleca się podawania szczepionek zawierających żywe drobnoustroje niemowlętom, jeśli od ostatniego wlewu infliksymabu u matki będącej w czasie ciąży upłynęło mniej niż 6 miesięcy.</p> <p><u>Karmienie piersią</u></p> <p>Nie wiadomo, czy infliksymab przenika do mleka ludzkiego lub czy jest wchłaniany po podaniu doustnym. Ludzkie immunoglobuliny przenikają do mleka, dlatego kobiety nie mogą karmić piersią co najmniej przez 6 miesięcy po leczeniu produktem leczniczym Remsima.</p> <p><u>Płodność</u></p> <p>Niepełne wyniki badań przedklinicznych nie pozwalają określić wpływu infliksymabu na płodność i funkcje rozrodcze.</p>
Interakcje z innymi produktami leczniczymi i inne rodzaje interakcji	<p>Nie przeprowadzono badań dotyczących interakcji.</p> <p>U pacjentów z RZS, łuszczycowym zapaleniem stawów i chorobą Crohna wykazano, że jednoczesne podawanie metotreksatu lub innych immunomodulatorów i infliksymabu ogranicza tworzenie przeciwciał skierowanych przeciwko infliksymabowi i zwiększa jego stężenie w surowicy krwi. Jednakże wyniki te nie są pewne z uwagi na ograniczenia zastosowanej metody oznaczania infliksymabu i przeciwciał przeciwko infliksymabowi w surowicy.</p> <p>Kortykosteroidy nie wykazują istotnego klinicznie wpływu na farmakokinetykę infliksymabu.</p> <p>Nie zaleca się kojarzenia produktu leczniczego Remsima z innymi biologicznymi produktami leczniczymi stosowanymi w leczeniu tych samych schorzeń, w których podaje się produkt leczniczy Remsima, w tym także z anakinrą i abataceptem.</p> <p>Nie zaleca się równoczesnego stosowania szczepionek zawierających żywe drobnoustroje z produktem leczniczym Remsima.</p> <p>Nie zaleca się podawania czynników zakaźnych o zastosowaniu terapeutycznym jednocześnie produktem leczniczym Remsima.</p>
Wpływ na zdolność prowadzenia pojazdów i obsługiwanie maszyn	<p>Produkt leczniczy Remsima może wywierać niewielki wpływ na zdolność prowadzenia pojazdów i obsługiwanie maszyn. Po podaniu produktu leczniczego Remsima mogą wystąpić zawroty głowy.</p>
Specjalne środki dotyczące usuwania i przygotowywania produktu leczniczego do stosowania	<ol style="list-style-type: none"> Należy obliczyć dawkę i konieczną liczbę fiolek produktu leczniczego Remsima. Każda fiołka produktu leczniczego Remsima zawiera 100 mg infliksymabu. Należy określić całkowitą potrzebną objętość rozpuszczonego produktu leczniczego Remsima. W warunkach aseptycznych należy rozpuścić zawartość każdej fiołki z produktem leczniczym Remsima w 10 ml wody do wstrzykiwań, używając strzykawki wyposażonej w igłę o rozmiarze 21 (0,8 mm) lub mniejszym. Należy usunąć kapturek z fiołki i przetrzeć wierzch wacikiem zwilżonym 70% alkoholem. Igłę strzykawki należy wprowadzić przez środek gumowego korka do wnętrza fiołki i skierować strumień wody do wstrzykiwań na ściankę fiołki. Należy delikatnie wzruszyć roztwór przez obracanie fiołką, aby rozpuścić liofilizowany proszek. Należy unikać długiego i energicznego poruszania fiołką. NIE WOLNO WSTRZĄSAĆ FIOŁKI. W czasie rozpuszczania może wystąpić pienienie. Roztwór po rozpuszczeniu należy pozostawić na 5 minut. Roztwór powinien być bezbarwny lub lekko żółty i wykazywać opalizację. Infliksymab jest białkiem, dlatego w roztworze może pojawić się kilka przezroczystych cząstek. Nie wolno stosować roztworu w przypadku stwierdzenia obecności nieprzejrzystych cząstek, przebarwienia roztworu lub występowania innych ciał obcych. Całą objętość rozpuszczonego produktu leczniczego Remsima należy rozcieńczyć w 0,9% (9 mg/ml) roztworze chlorku sodu do infuzji do objętości 250 ml. Można to uzyskać przez pobranie z butelki lub worka zawierającego 250 ml 0,9% (9 mg/ml) roztworu chlorku sodu do infuzji objętości równej objętości rozpuszczonego produktu leczniczego Remsima. Całą objętość rozpuszczonego produktu leczniczego Remsima należy powoli dodać do butelki lub worka do infuzji o pojemności 250 ml i delikatnie wymieszać.

4. Roztwór do infuzji należy podawać przez okres nie krótszy niż zalecany czas infuzji. Zestaw do infuzji należy stosować wyłącznie z jałowym, apirogennym filtrem wiążącym niskocząsteczkowe białka (wielkość porów 1,2 mikrometra lub mniej). Produkt leczniczy nie zawiera środków konserwujących, a zatem zaleca się rozpoczęcie podawaniaroztworu do infuzji jak najszybciej, w ciągu 3 godzin po rozpuszczeniu i rozcieńczeniu. Porozpuszczeniu i rozcieńczeniu w warunkach aseptycznych roztwór produktu leczniczego Remsima może być zużyty w ciągu 24 godzin, jeśli jest przechowywany w temperaturze od 2°C do 8°C. Nie należy przechowywać niezużytej porcji roztworu do ponownego zastosowania.
5. Produkt leczniczy Remsima powinien być przed podaniem skontrolowany wizualnie w celu wykrycia obecności cząstek lub przebarwienia. Roztworu nie należy używać w przypadku stwierdzenia widocznych, nieprzejrzystych cząstek, odbarwienia roztworu lub występowania ciał obcych.
6. Wszelkie niewykorzystane resztki produktu leczniczego lub jego odpady należy usunąć zgodnie z lokalnymi przepisami.

3.1.1. Obecny sposób finansowania

Infliksymab refundowany jest zgodnie z zapisami Obwieszczenia Ministra Zdrowia w sprawie wykazu refundowanych leków, środków spożywczych specjalnego przeznaczenia żywieniowego oraz wyrobów medycznych, z dnia 26 sierpnia 2015 roku (MZ 26/08/2015).

Szczegóły dotyczące statusu refundacyjnego komparatora przedstawiono w rozdziale 3.6.

3.2. Opis komparatora - Celestone (betametazon)

Poniższe opracowanie powstało w oparciu o charakterystykę produktu leczniczego z dnia 24 lutego 2012 r. (*ChPL Celestone 2012*).

Tabela 12. Opis komparatora - Celestone (betametazon).

Zagadnienia rejestracyjne	Podmiot odpowiedzialny posiadający pozwolenie na dopuszczenie do obrotu:	Schering-Plough Europe, Clos du Lynx 5 , B-1200 Bruksela, Belgia
	Numery pozwolenia na dopuszczenie do obrotu:	R/1214
	Data wydania pierwszego dopuszczenia do obrotu/data przedłużenia pozwolenia:	13.04.1979 r./ 29.04.1999 r./ 28.06.2004 r./ 16.05.2005 r.
	Data zatwierdzenia lub częściowej zmiany Charakterystyki Produktu Leczniczego	bd.
Grupa farmakoterapeutyczna:		bd.
Kod ATC		H02AB01
Dostępne preparaty		Celestone, roztwór do wstrzykiwań, 4 mg/ml, 1 ml roztworu zawiera 5,3 mg betametazonu (Bethamethasonum) w postaci betametazonu sodu fosforanu co odpowiada 4 mg betametazonu.
Właściwości farmakodynamiczne i farmakokinetyczne		<p>Właściwości farmakodynamiczne</p> <p>Betametazon jest kortykosteroidem syntetycznym (9 alpha-fluoro-16 beta metyloprednizolon). Betametazon wykazuje silne działanie przeciwzapalne, przeciwuczuleniowe i przeciwreumatyczne w schorzeniach reagujących na leczenie kortykosteroidami. Betametazon nie wykazuje istotnego klinicznie działania mineralokortykoidalnego. Kortykosteroidy przenikają przez błony komórkowe i w cytoplazmie komórki docelowej wiązane są przez swoje białka receptora. Kompleks steroidu z receptorem wnika następnie do jądra komórki, gdzie wiąże się z kwasem dezoksyrybonukleinowym - DNA (chromatyną) i stymulują transkrypcję kwasu rybonukleinowego informacyjnego (mRNA) oraz syntezę białek enzymów odpowiedzialnych za przeciwzapalne, przeciwreumatyczne i przeciwalergiczne działanie kortykosteroidów. Poza swym istotnym wpływem na proces zapalny i odpornościowy, kortykosteroidy wpływają również na przemianę węglowodanów, białek i tłuszczów. Działają one również na układ sercowo-naczyniowy, mięśnie szkieletu oraz centralny układ nerwowy.</p> <p>Działania na proces zapalny i odpornościowy</p>

	<p>Działania przeciwzapalne, przeciwuczuleniowe i przeciwreumatyczne kortykosteroidów stanowią podstawę ich zastosowania w leczeniu. Właściwości te są następstwem następujących mechanizmów farmakologicznego działania kortykosteroidów: ograniczenie ilości komórek odpornościowo czynnych w obrębie ogniska zapalnego, zmniejszenie rozszerzania się naczyń, stabilizacja błon lizosomów, hamowanie fagocytozy, zahamowanie tworzenia prostaglandyn oraz związków pokrewnych. Działanie przeciwzapalne betametazonu jest około 25 razy silniejsze niż działanie hydrokortyzonu i od ośmiu do dziesięciu razy silniejsze niż działanie prednizolonu. 100 mg hydrokortyzonu stanowi równoważnik 4 mg betametazonu.</p> <p>Działanie stymulujące przemianę węglowodanów oraz białka</p> <p>Kortykosteroidy stymulują rozkład wewnątrzkomórkowego białka. Uwolnione aminokwasy przedostają się do krwi, a następnie do wątroby, gdzie w procesie glukoneogenezy ulegają przemianie w glukozę i glikogen. Wchłanianie glukozy przez tkanki obwodowe zmniejsza się, co prowadzi do zwiększenia stężenia glukozy we krwi i obecności glukozy w moczu. Występuje to szczególnie u pacjentów z predyspozycją do cukrzycy. Działanie stymulujące przemianę lipidów Kortykosteroidy stymulują rozkład tłuszczów. Powodują one powstawanie tkanki tłuszczowej, w obrębie tułowia, szyi i głowy. Maksymalne terapeutyczne działania kortykosteroidów występuje później niż najwyższe stężenie leku w surowicy krwi. Wskazywało by to, że działania tych leków związane jest przede wszystkim z 7 aktywacją lub hamowaniem syntezy enzymów wewnątrzkomórkowych, a nie bezpośrednim działaniem farmakologicznym.</p> <p>Właściwości farmakokinetyczne</p> <p>Sól sodowa fosforanu betametazonu wchłaniana jest w miejscu wstrzyknięcia i powoduje działanie lecznicze zarówno miejscowe jak i ogólne. Sól sodowa fosforanu betametazonu jest łatwo rozpuszczalna w wodzie i przyswajana jest przez organizm w postaci betametazonu, biologicznie czynnego kortykosteroidu. 5,3 mg soli sodowej fosforanu betametazonu stanowi równoważnik 4 mg betametazonu. Po podaniu doustnym lub pozajelitowym, okres półtrwania betametazonu wynosi ponad 5 godzin. Okres półtrwania biologicznego wynosi od 36 do 54 godzin. Po podaniu domięśniowym maksymalne stężenie soli sodowej fosforanu betametazonu w surowicy krwi występuje po 60 minutach, a całkowita eliminacja następuje w ciągu pierwszego dnia. Działanie farmakologiczne nie ustaje, jeśli nawet stężenie leku w surowicy krwi jest niewykrywalny. Betametazon jest metabolizowany w wątrobie. Łączy się głównie z białkiem. U pacjentów z zaburzeniami czynności wątroby jego rozkład przebiega wolniej lub z opóźnieniem.</p>
<p>Wskazania</p>	<p>Preparat Celestone stosowany jest w krótkotrwałym leczeniu objawowym różnych ciężkich schorzeń w celu złagodzenia ich przebiegu:</p> <p>Schorzenia gruczołów wewnętrznego wydzielania: pierwotna i wtórna niedoczynność kory nadnerczy, ostra niewydolność kory nadnerczy, ciężki uraz lub choroba poprzedzająca zabieg operacyjny u pacjenta z rozpoznaną wcześniej niedoczynnością kory nadnerczy lub ograniczoną czynnością kory nadnerczy, wstrząs niereagujący na standardowe leczenie z powodu znanej lub podejrzanej niedoczynności kory nadnerczy, stan po obustronnym usunięciu nadnerczy, wrodzony przerost nadnerczy, ostre zapalenie tarczycy, nieropne zapalenie tarczycy, przełom tarczycowy.</p> <p>Wstrząs: leczenie wspomagające z równoczesnym stosowaniem standardowych metod leczenia.</p> <p>Obrzęk mózgu (zwiększone ciśnienie śródczaszkowe): leczenie wspomagające w celu zmniejszenia obrzęku mózgu lub zapobiegania jego powstaniu w związku z zabiegiem operacyjnym lub innymi urazami mózgu, w chorobach naczyniowych mózgu (udar).</p> <p>Schorzenia układu ruchu: krótkotrwałe leczenie wspomagające, zaostrzenia reumatoidalnego zapalenia stawów, zapalenia kości i stawów (pourazowego), zapalenia błony maziowej, łuszczycowego zapalenia stawów, zeszywniającego zapalenia stawów kręgosłupa, ostrej dny stawowej, ostrego i podostrego zapalenia kałek maziowych, ostrej choroby reumatycznej, goścca mięśniowo-ścięgnistego, zapalenia nadkłykcia, zapalenia pochewki ścięgna, zapalenia mięśni i powięzi. Preparat Celestone roztwór do wstrzykiwań może być także stosowany w leczeniu torbieli galaretowatych pochewki ścięgnistej.</p> <p>Choroby skóry: leczenie pęcherzycy, opryszczkowego pęcherzowego zapalenia skóry, ciężkiego rumienia wielopostaciowego (zespół Stevensa-Johnsona), złuszczającego zapalenia skóry, ziarniaka grzybiastego, ciężkiej łuszczycy, wyprysku alergicznego (przewlekłego zapalenia skóry), cięż-</p>

	<p>kiego łojotokowego zapalenia skóry.</p> <p>Stany alergiczne: opanowanie ciężkich schorzeń alergicznych nie poddających się standardowemu leczeniu, takich jak sezonowy lub całoroczny alergiczny nieżyt nosa, polipowatość nosa, astmy oskrzelowej, kontaktowe zapalenie skóry, atopowe zapalenie skóry, polekowa alergia, odczynu posurowicze i ostry nieinfekcyjny obrzęk krtani. Choroby układu krwionośnego: małopłytkowość samoistna i wtórna u dorosłych, autoimmunologiczna niedokrwistość hemolityczna, odczynu poprzetoczeniowe.</p> <p>W zapobieganiu zespołowi zaburzeń oddychania (chorobie błon szklanych) u wcześniaków.</p>
Dawkowanie i sposób podawania	<p>Dawkę leku ustala się indywidualnie zależnie od rodzaju choroby, jej nasilenia i uzyskanej reakcji na lek.</p> <p>U dorosłych początkowa dawka preparatu Celestone roztwór do wstrzykiwań wynosi do 8 mg betametazonu na dobę. Jeżeli po odpowiednim okresie podawania ustalonej dawki początkowej nie następuje zadowalająca reakcja na leczenie, podawanie preparatu Celestone roztwór do wstrzykiwań należy przerwać i zastosować inne odpowiednie leczenie. U</p> <p>dzieci początkowa dawka dobowo betametazonu wynosi od 0,02 do 0,125 mg/kg masy ciała. Dawkowanie u niemowląt i dzieci tak jak i w przypadku osób dorosłych zależy od rodzaju schorzenia i jego nasilenia.</p> <p>W nagłych wypadkach zalecane jest podawanie dożylnie preparatu Celestone. Preparat Celestone roztwór do wstrzykiwań może być podawany we wlewie kroplowym po rozcieńczeniu 0,9 % roztworem chlorku sodu lub 5 % roztworem glukozy. Preparat Celestone należy dodać do kroplówki tuż przed jej podłączeniem. Niezużyty roztwór należy natychmiast umieścić w lodówce i wykorzystać w ciągu 24 godzin.</p> <p>Po uzyskaniu poprawy, dawkowanie podtrzymujące należy ustalić zmniejszając stopniowo dawkę wstępną, aż do najmniejszej skutecznej dawki.</p> <p>Dawkowanie w następujących schorzeniach</p> <p>Wstrząs: wspomagająco preparat Celestone roztwór do wstrzykiwań można podawać w dawce odpowiadającej 3 mg betametazonu. Jeśli stan wstrząsu będzie się utrzymywał, dawkę można powtarzać co 4-6 godzin. Podawanie dużej dawki kortykosteroidów należy wstrzymać natychmiast po stabilizacji stanu pacjenta.</p> <p>Obrzęk mózgu: poprawa może nastąpić w ciągu kilku godzin po podaniu preparatu Celestone roztwór do wstrzykiwań w dawce odpowiadającej 2 - 4 mg betametazonu. Pacjenci w stanie śpiączki mogą otrzymywać dawki od 2 do 4 mg cztery razy na dobę.</p> <p>Schorzenia układu ruchu: zalecane dawki zależą od rozmiaru stawu i miejsca podawania leku:</p> <ul style="list-style-type: none"> • Duże stawy (staw biodrowy) 2 – 4 mg • Małe stawy 0,8 - 2 mg • Kaletka maziowa 2 - 3 mg • Pochewka ścięgna 0,4 - 1 mg • Tkanki miękkie 2 - 6 mg • Ganglion 1 - 2 mg <p>W zapobieganiu zespołowi zaburzeń oddychania (chorobie błon szklanych) u wcześniaków: jeśli konieczne jest wywołanie porodu przed 32 tygodniem ciąży lub gdy samoistny przedwczesny poród w tym okresie ciąży jest nieuchronny, preparat Celestone roztwór do wstrzykiwań (w dawce odpowiadającej 4 - 6 mg betametazonu) należy podawać domięśniowo co 12 godzin przez 24 -48 godzin (dwie do czterech dawek). Zaleca się podawanie preparatu Celestone roztwór do wstrzykiwań od 48 do 72 godzin przed spodziewanym porodem.</p> <p>Odczynu poprzetoczeniowe: w zapobieganiu odczynu poprzetoczeniowym należy podać dożylnie 1 ml lub 2 ml preparatu Celestone roztwór do wstrzykiwań (4 lub 8 mg betametazonu) tuż przed przetoczeniem krwi. Preparatu Celestone nie należy mieszać z przetaczaną krwią. Przy powtórzeniu przetoczeń krwi, w razie potrzeby tę samą dawkę można podać przed każdą transfuzją, nie przekraczając czterech dawek na dobę</p>

Przeciwwskazania	<p>Grzybice narządowe i inne zakażenia ogólne, w których nie stosuje się swoistego leczenia.</p> <p>Nadwrażliwość na kortykosteroidy, na betametazon lub inny składnik preparatu.</p>
Specjalne ostrzeżenia i środki ostrożności dotyczące stosowania	<p>Ponieważ w czasie pozajelitowego podawania kortykosteroidów występowały rzadkie przypadki reakcji anafilaktycznych, podczas podawania preparatu Celestone należy zastosować środki ostrożności przed podaniem leku pacjentom, którzy w przeszłości mieli uczulenia na tego typu lek.</p> <p>Należy przestrzegać zasad aseptyki podczas wykonywania wstrzyknięć. Kortykosteroidy nie są wskazane w leczeniu choroby błon szklistych u wcześniaków po urodzeniu.</p> <p>W profilaktycznym leczeniu zespołu błon szklistych u wcześniaków, kortykosteroidy nie powinny być poddawane ciężarnym w stanie przedrzucawkowym i w okresie rzucawki lub przy uszkodzonym łożysku.</p> <p>Wstrzyknięcia domięśniowe preparatu Celestone należy wykonywać głęboko w duże masy mięśniowe w celu uniknięcia miejscowego zaniku tkanek.</p> <p>Należy zachować ostrożność przy domięśniowym podawaniu preparatu Celestone pacjentom z samoistną płamicą małopłytkową (choroba Werlhofa).</p> <p>Podawanie miejscowo do tkanek miękkich i dostawowo może wywoływać działanie ogólne i miejscowe.</p> <p>Po długotrwałym leczeniu pozajelitowym należy, po rozważeniu potencjalnych korzyści i ryzyka przejść na leczenie doustne.</p> <p>Kortykosteroidy mogą maskować niektóre objawy zakażenia i podczas ich stosowania mogą wystąpić nowe zakażenia. Podawanie kortykosteroidów może zmniejszyć odporność oraz uniemożliwić lokalizację zakażenia.</p> <p>Długotrwałe podawanie kortykosteroidów może powodować zaciemnienie podtorebkową tylną (zwłaszcza u dzieci), jaskrę z możliwością uszkodzenia nerwu wzrokowego oraz zwiększać skłonność do wtórnych zakażeń oka spowodowanych przez grzyby lub wirusy. Należy regularnie przeprowadzać badania okulistyczne, szczególnie jeśli jest długotrwałe leczenie (trwającego ponad 6 tygodni).</p> <p>Średnie i duże dawki kortykosteroidów mogą powodować wzrost ciśnienia tętniczego, zatrzymanie sodu i wody oraz zwiększenie wydalania potasu. Należy rozważyć znaczne ograniczenie soli w diecie oraz uzupełnianie potasu. Wszystkie kortykosteroidy zwiększają wydalanie wapnia.</p> <p>W czasie leczenia kortykosteroidami pacjenci nie powinni być szczepieni na ospę. Nie należy również wykonywać innych szczepień ochronnych, zwłaszcza podczas stosowania dużych dawek kortykosteroidów, ze względu na ryzyko powikłań neurologicznych i brak przeciwciał. Jednakże, szczepienia mogą być wykonywane, u pacjentów otrzymujących kortykoterapię substytucyjną, np. w 3 chorobie Addisona. Pacjenci otrzymujący immunosupresyjne dawki kortykosteroidów powinni być uprzedzeni, że należy unikać kontaktu z osobami chorymi na ospę wietrzną i odrę. Jeśli taki kontakt nastąpił, należy poinformować o tym lekarza. Jest to szczególnie ważne u dzieci. Podawanie kortykosteroidów pacjentom z czynną gruźlicą powinno być ograniczone tylko do przypadków o gwałtownym przebiegu lub prosówki, w których kortykosteroidy podaje się z lekami przeciwgruźliczymi.</p> <p>Jeżeli podawanie kortykosteroidów jest wskazane w nieczynnej gruźlicy lub wysokiego odczynu tuberkulinowego, należy dokładnie obserwować pacjenta, ponieważ może dojść do uczynnienia choroby. W czasie długotrwałego leczenia kortykosteroidami pacjenci powinni otrzymywać profilaktycznie preparaty przeciwgruźlicze. Jeśli stosuje się rifampicynę należy brać pod uwagę zwiększoną eliminację wątrobową kortykosteroidów; konieczne może być wówczas dostosowanie dawki kortykosteroidów.</p> <p>Na skutek zbyt szybkiego odstawienia kortykosteroidów może wystąpić polekowa wtórna niewydolność kory nadnerczy, którą można zminimalizować przez stopniowe, powolne zmniejszanie dawek. Względna niewydolność kory nadnerczy może utrzymywać się przez miesiąc po zakończeniu leczenia, jeżeli więc w tym okresie pojawi się sytuacja stresowa należy ponownie podać kortykosteroidy. Ponieważ dodatkowo może być upośledzone wydzielanie mineralokortykoidów, równocześnie należy zwiększyć podaż soli kuchennej i/lub podać preparat z grupy mineralokortykoi-</p>

	<p>dów.</p> <p>Działanie kortykosteroidów jest większe u pacjentów z niedoczynnością tarczycy lub marskością wątroby.</p> <p>Zaleca się ostrożne podawanie kortykosteroidów pacjentom z opryszczką oczną.</p> <p>Kortykosteroidy mogą nasilać istniejące zaburzenia emocjonalne i tendencje do występowania psychozy.</p> <p>Kortykosteroidy należy stosować ostrożnie: w nieswoistym wrzodziejącym zapaleniu okrężnicy, w razie ryzyka perforacji jelita, ropni lub innego ropnego zakażenia, w przypadkach zapalenia uchyłków jelitowych, niedawno wykonanych zespożeń jelit, czynnych lub utajonych wrzodów trawiennych, niewydolności nerek lub serca, nadciśnieniu tętniczym, osteoporozie i miastonii, skłonności do zakrzepów z zatorami lub w zakrzepowym zapaleniu żył.</p> <p>Należy dokładnie obserwować wzrost i rozwój niemowląt oraz dzieci leczonych długotrwale kortykosteroidami ze względu na ryzyko zahamowania wzrostu i zahamowania endogennej produkcji kortykosteroidów.</p> <p>Leczenie kortykosteroidami może zmniejszać ruchliwość i liczbę plemników u niektórych pacjentów</p>
<p>Wpływ na płodność, ciążę i laktację</p>	<p>Badania na zwierzętach wykazały, że duże dawki kortykosteroidów podawane w okresie ciąży mogą być przyczyną wad rozwojowych płodu. Brak badań dotyczących nieprawidłowości rozwojowych u człowieka, podczas stosowania kortykosteroidów w okresie ciąży. Kortykosteroidy powinny być podawane kobietom w ciąży oraz w wieku rozrodczym tylko w przypadku kiedy korzyści wynikające z leczenia przewyższają potencjalne zagrożenie dla matki i płodu.</p> <p>Nie ma danych potwierdzających bezpieczeństwo profilaktycznego stosowania kortykosteroidów powyżej 32 tygodnia ciąży. Lekarz powinien więc rozważyć korzyści wobec potencjalnego niebezpieczeństwa dla matki i płodu zanim zastosuje kortykosteroidy w tym okresie ciąży.</p> <p>W profilaktycznym leczeniu zespołu błon szklistych u wcześniaków, kortykosteroidy nie powinny być podawane ciężarnym w stanie przedrzucawkowym i w okresie rzucawki lub z objawami uszkodzenia łożyska.</p> <p>Niemowlęta urodzone przez matki leczone dużymi dawkami kortykosteroidów w czasie ciąży, należy uważnie obserwować ze względu na ryzyko wystąpienia objawów niedoczynności nadnerczy oraz dokładnie zbadać z uwagi na ryzyko wystąpienia zaćmy wrodzonej, choć jest ono bardzo niewielkie</p> <p>Kortykosteroidy prz. Ponieważ istnieje ryzyko wystąpienia niepożądanych działań u karmionych piersią niemowląt, których matki otrzymują preparat Celestone, należy podjąć decyzję, zaprzestania karmienia lub stosowania leku, biorąc pod uwagę korzyści leczenia dla matki. enikają przez barierę łożyskową i pojawiają się w mleku karmiącej matki</p> <p>Kobiety otrzymujące kortykosteroidy w czasie ciąży należy obserwować w czasie porodu i po porodzie, ponieważ w wyniku stresu związanego z porodem może wystąpić niewydolność nadnerczy.</p>
<p>Interakcje z innymi produktami leczniczymi i inne rodzaje interakcji</p>	<p>Interakcje z innymi lekami</p> <p>Równoczesne podawanie fenobarbitalu, rifampicyny, fenytoiny lub efedryny może nasilać metabolizm kortykosteroidów, zmniejszając ich działanie.</p> <p>Objawy nadmiaru kortykosteroidów mogą występować u pacjentów otrzymujących preparat kortykosteroidowy i estrogen.</p> <p>Równoczesne podawanie kortykosteroidów i diuretyków zwiększających wydalanie potasu może nasilać hipokaliemię. Stosowanie kortykosteroidów łącznie z glikozydami naparstnicy może zwiększać możliwość wystąpienia zaburzeń rytmu serca lub toksycznego wpływu naparstnicy w wyniku hipokaliemii. Kortykosteroidy mogą nasilać niedobór potasu wywołany przez amfoterycynę B. U wszystkich pacjentów otrzymujących jednocześnie wymienione leki należy dokładnie kontrolować poziom elektrolitów w surowicy, zwłaszcza poziom potasu.</p> <p>Równoczesne podawanie kortykosteroidów i preparatów hamujących krzepliwość pochodnych kumaryny może wpływać na działanie przeciwzakrzepowe tak, że może być konieczna zmiana dawkowania preparatu hamującego krzepliwość.</p>

	<p>Kortykosteroidy mogą zmniejszać stężenie salicylanów we krwi. Kwas acetylosalicylowy należy stosować ostrożnie z kortykosteroidami u pacjentów z obniżonym poziomem protrombiny.</p> <p>Jednoczesne stosowanie niesteroidowych leków przeciwzapalnych lub alkoholu z glikokortykosteroidami może zwiększać ryzyko występowania owrzodzeń przewodu pokarmowego lub nasila objawy choroby wrzodowej.</p> <p>Podawanie kortykosteroidów pacjentom z cukrzycą może powodować konieczność zmiany dawki leków przeciwcukrzycowych, ponieważ na skutek działania kortykosteroidów następuje zwiększenie stężenia glukozy we krwi.</p> <p>Kortykosteroidy mogą zmniejszać działanie równocześnie podawanej somatotropiny. Podczas podawania somatotropiny należy unikać dawek betametazonu przekraczających 450 µg (0,45 mg) na metr kwadratowy powierzchni ciała.</p> <p>Oddziaływanie na wyniki badań laboratoryjnych</p> <p>Kortykosteroidy mogą zaburzać wynik testu z błękitem nitrotetrazolowym (NBT) na obecność zakażenia bakteryjnego, dając fałszywie ujemne wyniki.</p>
Wpływ na zdolność prowadzenia pojazdów i obsługiwanie maszyn	<p>Choć zaburzenia widzenia występują rzadko, pacjenci, którzy prowadzą pojazdy mechaniczne lub obsługują urządzenia mechaniczne w ruchu, powinni być o tym fakcie poinformowani.</p>
Specjalne środki dotyczące usuwania i przygotowywania produktu leczniczego do stosowania	<p>7.</p>

3.2.1. Obecny sposób finansowania

Betametazon refundowany jest zgodnie z zapisami Obwieszczenia Ministra Zdrowia w sprawie wykazu refundowanych leków, środków spożywczych specjalnego przeznaczenia żywieniowego oraz wyrobów medycznych, z dnia 26 sierpnia 2015 roku (MZ 26/08/2015).

Szczegóły dotyczące statusu refundacyjnego komparatora przedstawiono w rozdziale 3.6.

3.3. Opis komparatora – Hydrocortisonum AFP (hydrokortyzon)

Poniższe opracowanie powstało w oparciu o charakterystykę produktu leczniczego z dnia 24 kwietnia 2012 r. (*ChPL Hydrocortisonum AFP 2012*).

Tabela 13. Opis komparatora – Hydrocortisonum AFP (hydrokortyzon).

Zagadnienia rejestracyjne	Podmiot odpowiedzialny posiadający pozwolenie na dopuszczenie do obrotu:	Aflofarm Farmacja Polska Sp. z o.o., ul, Partyzancka 133/151, 95-200 Pabianice
	Numery pozwolenia na dopuszczenie do obrotu:	Pozwolenie nr 9503
	Data wydania pierwszego dopuszczenia do obrotu/data przedłużenia pozwolenia:	Data wydania pierwszego pozwolenia na dopuszczenie do obrotu: 14.08.2002. Data ostatniego przedłużenia pozwolenia: 10.07.2008.
	Data zatwierdzenia lub częściowej zmiany Charakterystyki Produktu Leczniczego	bd.
Grupa farmakoterapeutyczna:	kortykosteroidy, preparaty dermatologiczne, jednoskładnikowe, osłabym działaniu.	
Kod ATC	D 07 AA 02	
Dostępne preparaty	Hydrocortisonum AFP, 10 mg 1g. krem, 1 g kremu zawier 10 mg hydrokortyzonu octanu (<i>Hydrocortisoni acetat</i>).	
Właściwości farmakodynamiczne i farmakokinetyczne	<p>Octan hydrokortyzonu jest syntetycznym kortykostroidem o słabym działaniu przeciwapalnym. Stosowany miejscowo wykazuje działanie przeciwzapalne, przeciwświądowe i obkurczające naczynia krwionośne.</p> <p>Właściwości farmakokinetyczne</p> <p>Octan hydrokortyzonu po podaniu na skórę łatwo przenika do warstwy rogowej skóry. W niewielkim stopniu może przenikać do układu krążenia i wykazując wówczas działanie ogólne. Po wchłonięciu kortyzon jest metabolizowany głównie w wątrobie.</p> <p>Wchłanianie</p> <p>Glikokortykosteroidy przenikają przez skórę do krwi. Zwiększone wchłanianie hydrokortyzonu octanu występuje:</p> <ul style="list-style-type: none"> - w przypadku zastosowania opatrunku okluzyjnego; - po nałożeniu produktu na delikatną skórę, np. twarzy i miejsca chorobowo zmienione, np. 	

	<p>odparzenia;</p> <ul style="list-style-type: none"> - w stanach zapalnych; - podczas długotrwałego stosowania. <p>Octan hydrokortyzonu zastosowany na skórę w postaci kremu przenika do krążenia w minimalnym stopniu.</p> <p>Dystrybucja</p> <p>Po podaniu na skórę octan hydrokortyzonu rozmieszcza się w skórze w okolicy miejsca aplikacji. Większość wchłoniętego hydrokortyzonu wiąże się z białkami krwi.</p> <p>Metabolizm</p> <p>Po przeniknięciu do krwi hydrokortyzon jest metabolizowany w wątrobie.</p> <p>Elminacja</p> <p>Metabolity i niczmieniony hydrokortyzon są wydalane z moczem (dotyczy to hydrokortyzonu znajdującego się w krążeniu ogólnym). Biologiczny okres półtrwania wynosi 8-12 godzin.</p>
<p style="text-align: center;">Wskazania</p>	<p>Produkt leczniczy Hydrocortisonum AFP stosuje się miejscowo w następujących wskazaniach:</p> <ul style="list-style-type: none"> - atopowe zapalenie skóry; - liszaj rumieniowaty; - rumień wielopostaciowy; - liszaj płaski o nasilonym świądzie; - łojotokowe zapalenie skóry; - różne postaci wyprysku. zwłaszcza wyprysk zliszajowaciaty; - łuszczycza owłosionej skóry głowy, łuszczycza zadawniona; - świerzbiczka; - kontynuacja leczenia silnie działającymi glikokortykosteroidami.
<p style="text-align: center;">Dawkowanie i sposób podawania</p>	<p>Podanie miejscowe na skórę.</p> <p>Nakładać niewielką ilość kremu na miejsce zmienione chorobowo 2 lub 3 razy na dobę.</p> <p>Na skórę twarzy nie stosować dłużej niż pi-zez 3 dni.</p>
<p style="text-align: center;">Przeciwwskazania</p>	<p>nie należy stosować produktu:</p> <ul style="list-style-type: none"> - w nadrażliwości na hydrokortyzonu octan lub na którykolwiek ze składników produktu leczniczego; - w zakażeniach bakteryjnych, wirusowych lub grzybiczych; - w trądziku zwykłym; - w trądziku różowatym; - w atrofii (zaniku) skóry; - w nowotworach i stanach przednowotworowych skóry;

	<ul style="list-style-type: none"> . w dermatitis perioralis; - na zmiany gruzlicze skóry; - na otwarte rany i uszkodzoną skórę; - we współistnieniu grzybicy układowej.
<p>Specjalne ostrzeżenia i środki ostrożności dotyczące stosowania</p>	<p>Jeśli nie ma poprawy po 7 dniach stosowania produktu, pacjent powinien skontaktować się z lekarzem.</p> <p>Nie stosować na zdrową skórę.</p> <p>Stosowanie na skórę twarzy dopuszczalne jest tylko przez krótki okres (do 3 dni).</p> <p>Nie stosować na rozległą powicrzchnię skóry bez uprzedniego porozumienia z lekarzem.</p> <p>Kobiety ciężarne, planujące zajście w ciążę lub karmiące piersią nie powinny stosować produktu bez porozumienia z lekarzem.</p> <p>Kortykosteroidy wchłaniają się przez skórę, dlatego podczas stosowania produktu leczniczego istnieje ryzyko wystąpienia ogólnoustrojowych objawów niepożądanych octanu hydrokortyzonu, charakterystycznych dla kortykosteroidów, w tym zahamowanie czynności kory nadnerczy.</p> <p>Z tego względu należy unikać stosowania produktu leczniczego na dużą powierzchnię skóry, stosowania w dużych dawkach, a także długotrwałego leczenia.</p> <p>Nie stosować długotrwałe u chorych z cukrzycą.</p> <p>W przypadku zakażenia skóry w leczonym miejscu, należy zastosować dodatkowe leczenie przeciwbakteryjne lub przeciwegrzybicze. Jeżeli objawy zakażenia nie ustąpią, należy przerwać stosowanie produktu leczniczego do czasu wyleczenia zakażenia.</p> <p>Unikać stosowania produktu leczniczego na powieki lub na skórę w okolicy powiek, ze względu na ryzyko jaskry lub zaćmy. U osób z jaskrą lub zaćmą może wystąpić nasilenie objawów choroby.</p> <p>Unikać kontaktu produktu z oczami i błonami śluzowymi.</p> <p>Na skórę twarzy oraz na skórę pach i pachwin stosować tylko w przypadkach bezwzględnie koniecznych, ze względu na zwiększone wchłanianie kortykosteroиду przez delikatną skórę i związane z tym zwiększone ryzyko teleangiektazji, dermatitis perioralis, zaników skóry, nawet po krótkim stosowaniu.</p> <p>Unikać stosowania produktu leczniczego pod opatrunkiem okluzyjnym (ceratką, pieluchą), ponieważ opatrunek nasila wchłanianie kortykosteroиду do organizmu.</p> <p>Szczególnie ostrożnie stosować u pacjentów z łuszczycą, gdyż miejscowe stosowanie kortykosteroidów w łuszczycy może być niebezpieczne z wielu powodów, w tym ze względu na nawrót choroby spowodowany rozwojem tolerancji, ryzyko wystąpienia uogólnionej łuszczycy krostkowej i ogólne działania toksyczne spowodowane zaburzeniem ciągłości skóry.</p> <p>Ostrożnie stosować i unikać długotrwałego stosowania u dzieci.</p> <p>U dzieci, ze względu na większy niż u dorosłych stosunek powierzchni ciała do masy ciała, łatwiej niż u dorosłych może dojść do zahamowania czynności osi podwzgrze-przysadka-naanercza i wystąpienia objawów niepożądanych charakterystycznych dla kortykosteroიდów, w tym zaburzeń wzrostu i rozwoju.</p> <p>Specjalne ostrzeżenia dotyczące substancji pomocniczych Ze względu na zawartość alkoholu cetylowego i alkoholu stearyniowego, produkt leczniczy może powodować miejscowe reakcje skórne (np. kontaktowe zapalenie skóry).</p> <p>Ze względu na zawartość glikolu propylenowego, produkt leczniczy może powodować podrażnienie skóry.</p>

	Ze względu na zawartość parahydroksybenzocjanu metylu i parahydroksybenzoesanu propylu, produkt leczniczy może powodować reakcje alergiczne (możliwe reakcje typu późnego).
Wpływ na płodność, ciążę i laktację	Produkt leczniczy może być stosowany w ciąży jedynie w przypadku zdecydowanej konieczności, gdy korzyść dla matki przeważa nad potencjalnym zagrożeniem dla płodu. Zaleca się stosowanie hydrokortyzonu krótkotrwałe I na numie powierzchni oraz szczególnie ostrożnie w pierwszych 3 miesiącach ciąży. Nie wiadomo, czy stosowane miejscowo kortykosteroidy przenikają do mleka kobiecego. W okresie karmienia piersią produkt należy stosować ostrożnie, krótkotrwałe i na małą powierzchnię skóry.
Interakcje z innymi produktami leczniczymi i inne rodzaje interakcji	Nie opisywano doychczas interakcji z zewnętrznym podawanym octanem hydrokortyzonu.
Wpływ na zdolność prowadzenia pojazdów i obsługiwanie maszyn	Produkt leczniczy nie powoduje upośledzenia sprawności psychotycznej, zdolności prowadzenia pojazdów i obsługiwanie maszyn.
Specjalne środki dotyczące usuwania i przygotowywania produktu leczniczego do stosowania	bd.

3.3.1. Obecny sposób finansowania

Hydrokortyzon refundowany jest zgodnie z zapisami Obwieszczenia Ministra Zdrowia w sprawie wykazu refundowanych leków, środków spożywczych specjalnego przeznaczenia żywieniowego oraz wyrobów medycznych, z dnia 26 sierpnia 2015 roku (*MZ 26/08/2015*).

Szczegóły dotyczące statusu refundacyjnego komparatora przedstawiono w rozdziale 3.6.

3.4. Opis komparatora – Equoral (cyklosporyna)

Poniższe opracowanie powstało w oparciu o charakterystykę produktu leczniczego z dnia 21 czerwca 2012 roku (*ChPL Equoral 2012*).

Tabela 14. Opis komparatora – Equoral (cyklosporyna).

Zagadnienia rejestracyjne	Podmiot odpowiedzialny posiadający pozwolenie na dopuszczenie do obrotu:	Teva Pharmaceuticals Polska Sp. z o.o., ul. Emilii Plater 53, 00-113 Warszawa, Polska
	Numery pozwoleń na dopuszczenie do obrotu:	Equoral 25 mg – Pozwolenie nr: 9464 Equoral 50 mg – Pozwolenie nr: 9465 Equoral 100 mg – Pozwolenie nr: 9466
	Data wydania pierwszego dopuszczenia do obrotu/data przedłużenia pozwolenia:	Equoral 25 mg : 23.07.2002 r.; 26.06.2007 r.; 10.07.2008 r.; 23.03.2009 r. Equoral 50 mg: 23.07.2002 r.; 26.06.2007 r.; 10.07.2008 r.; 23.03.2009 r. Equoral 100 mg: 23.07.2002 r.; 26.06.2007 r.; 10.07.2008 r.; 23.03.2009 r.
	Data zatwierdzenia lub częściowej zmiany Charakterystyki Produktu Leczniczego	bd.
Grupa farmakoterapeutyczna:	Leki immunosupresyjne	
Kod ATC	L04AA01	
Dostępne preparaty	Equoral, 25 mg, kapsułki elastyczne, każda kapsułka zawiera 25 mg cyklosporyny. Equoral, 50 mg, kapsułki elastyczne, każda kapsułka zawiera 50 mg cyklosporyny Equoral, 100 mg, kapsułki elastyczne, każda kapsułka zawiera 100 mg cyklosporyny.	
Właściwości farmakodynamiczne i farmakokinetyczne	<p>Właściwości farmakodynamiczne</p> <p>Cyklosporyna (zwana także cyklosporyną A) jest cyklicznym polipeptydem złożonym z 11 aminokwasów, o silnym działaniu immunosupresyjnym. U zwierząt doświadczalnych przedłuża utrzymywanie się allogenicznych przeszczepów skóry, serca, nerki, trzustki, szpiku, jelita cienkiego i płuc. Z badań wynika, że cyklosporyna hamuje rozwój odczynów odporności komórkowej, w tym reakcji na alloprzeszczep, opóźnionej nadwrażliwości skórnej, doświadczalnego alergicznego zapalenia mózgu i rdzenia, zapalenia stawów wywołanego przez adiuwant Freund'a, reakcji przeszczep przeciw gospodarzowi (GVHD), a także hamuje wytwarzanie przeciwciał zależne od limfocytów T. Na poziomie komórkowym hamuje wytwarzanie i uwalnianie limfokin, w tym interleukiny 2 (czynnika wzrostu limfocytów T, TCGF). Wydaje się, że cyklosporyna blokuje limfocyty w stanie spo-</p>	

	<p>czynku w fazie G0 lub G1 cyklu komórkowego i hamuje stymulowane przez antygen uwalnianie limfokin przez pobudzone limfocyty T.</p> <p>Przeszczepianie narządów i szpiku u ludzi wykonywano z powodzeniem stosując cyklosporynę w celu zapobiegania i leczenia reakcji odrzucenia oraz GVHD. Korzystny efekt leczenia cyklosporyną wykazano także w różnych stanach chorobowych, o których wiadomo lub uważa się, że są pochodzenia autoimmunologicznego.</p> <p>Z wszystkich dostępnych danych wynika, że cyklosporyna działa swoiście i odwracalnie na limfocyty. W odróżnieniu od leków cytostatycznych nie tłumi czynności krwiotwórczej, i nie wpływa na czynność fagocytów.</p> <p>Właściwości farmakokinetyczne</p> <p>Produkt leczniczy EQUORAL jest doustnym preparatem cyklosporyny, który w środowisku wodnym tworzy zawiesinę cząsteczek podobną do żelu. Produkt ten charakteryzuje większa biodostępność oraz mniejsza zmienność farmakokinetyki niż starsze postaci cyklosporyny. Ponadto w czasie leczenia podtrzymującego nie dochodzi do istotnych wahań stężenia cyklosporyny we krwi.</p> <p>Cyklosporyna zostaje rozmieszczona w tkankach głównie poza krwią. We krwi, 33-47% znajduje się w osoczu, 4-9% w limfocytach, 5-12% w granulocytach i 41-58% w krwinkach czerwonych. W osoczu około 90% cyklosporyny jest związane z białkami, głównie z lipoproteinami.</p> <p>Cyklosporyna jest w znacznym stopniu metabolizowana do ok. 15 metabolitów. Nie ma jednej, głównej drogi metabolicznej.</p> <p>Istnieje duża zmienność w dostępnych danych dotyczących okresu półtrwania cyklosporyny w fazie eliminacji, w zależności od zastosowanej metody oznaczania i badanej populacji. Okres półtrwania w fazie eliminacji mieści się w zakresie od 6,3 h u zdrowych ochotników do 20,4 h u pacjentów z ciężką niewydolnością wątroby. Eliminacja następuje głównie z żółcią, a jedynie 6% dawki podanej doustnie wydalą się z moczem; tylko 0,1% wydalą się z moczem w postaci niezmienionej.</p>
<p>Wskazania</p>	<p><u>Przeszczepianie</u></p> <ul style="list-style-type: none"> • Przeszczepianie narządów mięsnych <ul style="list-style-type: none"> • zapobieganie odrzuceniu przeszczepu u pacjentów, którzy otrzymali allogeniczny przeszczep nerki, wątroby, serca, płuc, trzustki lub jednocześnie serca i płuc; • leczenie odrzucenia przeszczepu u pacjentów uprzednio otrzymujących inne leki immunosupresyjne. • Przeszczepianie szpiku kostnego <ul style="list-style-type: none"> • zapobieganie odrzuceniu przeszczepu po transplantacji szpiku kostnego; • zapobieganie lub leczenie choroby „przeszczep przeciw gospodarzowi” (ang. GVHD). <p><u>Wskazania pozatransplantacyjne</u></p> <ul style="list-style-type: none"> • Endogenne zapalenie błony naczyniowej oka <p>Po wykluczeniu etiologii infekcyjnej (zapalenie całej błony naczyniowej, zapalenie błony naczyniowej tylnego odcinka oka, ciężkie postacie zapalenia błony naczyniowej pośredniego odcinka oka, zapalenie błony naczyniowej oka w przebiegu schorzeń układowych, np. choroby Behceta, młodzieńczego reumatoidalnego zapalenia stawów, współczulne zapalenie oka) w przypadkach, gdy leczenie konwencjonalne jest nieskuteczne lub powoduje działania niepożądane nie do zaakceptowania.</p> <ul style="list-style-type: none"> • Zespół nerczycowy <p>Zespół nerczycowy oporny na steroidy i steroidozależny u dorosłych i dzieci, wywołany przez submikroskopowe zapalenie kłębuszków nerkowych, ogniskowe segmentalne stwardnienie kłębuszków nerkowych lub błoniaste zapalenie kłębuszków nerkowych. Equoral można również stosować w celu uzyskania i utrzymania remisji osiągniętej za pomocą steroidów, co pozwala na ich odstawienie.</p>

	<ul style="list-style-type: none"> • Reumatoidalne zapalenie stawów <p>Leczenie ciężkiej, czynnej postaci reumatoidalnego zapalenia stawów u pacjentów, u których leczenie konwencjonalne z zastosowaniem wolno działających leków przeciwreumatycznych okazało się nieskuteczne lub nieodpowiednie.</p> <ul style="list-style-type: none"> • Łuszczycyca <p>Leczenie pacjentów z ciężką postacią łuszczycy, u których konwencjonalne metody leczenia są nieskuteczne lub nieodpowiednie.</p> <ul style="list-style-type: none"> • Atopowe zapalenie skóry <p>Krótkotrwałe leczenie (8 tygodni) pacjentów z ciężkim atopowym zapaleniem skóry, u których konwencjonalne metody leczenia są nieskuteczne lub nieodpowiednie.</p> <p>Produkt leczniczy można stosować u młodzieży oraz dorosłych.</p>
Dawkowanie i sposób podawania	<p>Dobowe dawki cyklosporyny należy zawsze podawać w dwóch dawkach podzielonych, z 12-godzinnym odstępem (rano oraz wieczorem). Konieczne jest regularne badanie stężenia cyklosporyny we krwi. Uzyskane wartości należy wykorzystać jako podstawę do ustalenia odpowiedniego schematu dawkowania u poszczególnych pacjentów, w celu osiągnięcia wymaganych stężeń docelowych. Z uwagi na różną biodostępność preparatów doustnych zawierających cyklosporynę, nie można przeprowadzić u pacjenta zmiany leczenia z jednego produktu doustnego zawierającego cyklosporynę na inny bez jednoczesnego monitorowania stężenia cyklosporyny we krwi, stężenia kreatyniny w surowicy oraz ciśnienia krwi. Z tego samego powodu, przy przepisywaniu leku oraz podczas zmiany postaci stosowanej cyklosporyny zalecane jest stosowanie leków wytwarzanych przez tego samego wytwórcę.</p> <p><u>Przeszczepianie narządów mięszowych</u></p> <p>Leczenie cyklosporyną można rozpocząć 4 do 12 godzin przed transplantacją, dawką od 10 do 15 mg/kg mc. podaną w dwóch dawkach podzielonych. Dawkę tę należy podawać przez 1 - 2 tygodnie po zabiegu jako dawkę dobową, a następnie stopniowo zmniejszyć do dawki podtrzymującej, wynoszącej 2 do 6 mg/kg mc. na dobę, również podzielonej na dwie oddzielne dawki podawane rano i wieczorem, w zależności od stężenia cyklosporyny we krwi. Dawkę należy dostosowywać na podstawie najmniejszych stężeń cyklosporyny we krwi oraz wyników badań czynności nerek.</p> <p>W przypadku podawania cyklosporyny jednocześnie z innymi lekami immunosupresyjnymi (np. kortykosteroidami lub jako składnik leczenia trzema lub czterema lekami) można zastosować mniejsze dawki początkowe (3 do 6 mg/kg mc. na dobę, podzielone na dwie dawki, podawane rano i wieczorem).</p> <p>Jeśli podawana jest cyklosporyna w postaci koncentratu do sporządzania roztworu do infuzji, zalecana dawka produktu wynosi około 1/3 odpowiedniej dawki doustnej. Następnie zaleca się doustne leczenie podtrzymujące.</p> <p><u>Przeszczepianie szpiku kostnego</u></p> <p>Pierwszą dawkę należy podać w dniu poprzedzającym transplantację. W większości przypadków korzystne jest zastosowanie cyklosporyny w infuzji dożylniej. Dawka zalecana wynosi 3 do 5 mg/kg mc. na dobę. Dawkę tę należy podawać w postaci infuzji w czasie do dwóch tygodni po transplantacji, a po tym czasie należy rozpocząć stosowanie dawki podtrzymującej 12,5 mg/kg mc. na dobę w postaci doustnej, w dwóch dawkach podzielonych. W przypadku wystąpienia zaburzeń żołądkowo-jelitowych, które mogą powodować zmniejszenie absorpcji, można zastosować większe dawki cyklosporyny podawanej doustnie lub też stosować cyklosporynę dożylnie.</p> <p>W przypadku, gdy leczenie rozpoczyna się cyklosporyną w postaci doustnej, zalecana dawka cyklosporyny wynosi 12,5 do 15 mg/kg mc. na dobę. Podawanie tej dawki należy rozpocząć w dniu poprzedzającym przeszczep, a dawki podtrzymujące stosować przez co najmniej 3</p>

miesiące (optymalnie przez 6 miesięcy). Dawkę należy stopniowo zmniejszać w okresie jednego roku po przeszczepieniu, a po tym czasie lek należy odstawić.

U niektórych pacjentów po przerwaniu terapii wystąpić może choroba „przeszczep przeciwko gospodarzowi” (ang. GVHD - *graft-versus-host-disease*). Zwykle ustępuje ona po ponownym podaniu cyklosporyny. W leczeniu łagodnej, przewlekłej postaci GVHD należy stosować małe dawki produktu.

Endogenne zapalenie błony naczyniowej oka

Dawka początkowa stosowana w celu osiągnięcia remisji choroby wynosi 5 mg/kg mc. na dobę i jest podawana w dwóch dawkach podzielonych, aż do uzyskania remisji czynnego zapalenia błony naczyniowej oka i lepszej ostrości widzenia. W przypadkach opornych na leczenie, dawkę można czasowo zwiększyć maksymalnie do 7 mg/kg mc. na dobę.

Aby osiągnąć remisję lub zapobiec zaostrzeniom stanów zapalnych gałki ocznej, można zastosować dodatkowo kortykosteroidy podawane ogólnie, np. prednizon w dawce dobowej 0,2 do 0,6 mg/kg mc. lub równoważną dawkę odpowiednika, jeżeli leczenie samą cyklosporyną jest niewystarczające.

W okresie leczenia podtrzymującego, dawki należy stopniowo zmniejszać do najniższej skutecznej. W okresie remisji nie powinna być ona większa niż 5 mg/kg mc. na dobę.

Zespół nerczycowy

U pacjentów, u których nie obserwuje się zadowalającego działania cyklosporyny, zalecane jest leczenie skojarzone cyklosporyną razem z niewielkimi doustnymi dawkami kortykosteroidów, szczególnie u pacjentów opornych na działanie steroidów.

Jeżeli po trzech miesiącach brak jest zadowalającego efektu terapeutycznego należy odstawić cyklosporynę.

Aby ustalić najmniejsze skuteczne dawki w okresie leczenia podtrzymującego należy dawki dostosowywać indywidualnie, zależnie od ich skuteczności (wpływ na białkomocz) i bezpieczeństwa stosowania (ocenianego przede wszystkim na podstawie stężenia kreatyniny w surowicy). Jednakże dawka nie powinna być większa niż 5 mg/kg mc. na dobę u osób dorosłych oraz 6 mg/kg mc. na dobę u dzieci.

W okresie leczenia podtrzymującego, dawkę należy stopniowo zmniejszać do najmniejszej skutecznej.

Reumatoidalne zapalenie stawów

Początkowe leczenie powinno trwać 12 tygodni. W okresie pierwszych 6 tygodni leczenia zaleca się stosowanie dawki 3 mg/kg mc. na dobę, w dwóch dawkach podzielonych (podawanych rano i wieczorem). Jeżeli efekt terapeutyczny jest niezadowalający, dawkę dobową można stopniowo zwiększać biorąc pod uwagę indywidualną tolerancję pacjenta. W razie potrzeby dawkę należy zwiększyć po 4-8 tygodniach o 0,5 lub 1 mg/kg mc. w odstępach 1 do 2 miesięcy, maksymalnie do 5 mg/kg mc. na dobę. Podczas stosowania dawek większych niż 4 mg/kg mc. na dobę należy zachować szczególną ostrożność. Dawkę stosowaną w leczeniu podtrzymującym należy ustalić indywidualnie dla danego pacjenta, w zależności od jego tolerancji. Dawka dobową nie powinna przekroczyć 5 mg/kg mc., Doświadczenie w stosowaniu dawek większych niż 4 mg/kg mc. jest ograniczone.

Cyklosporynę można podawać w leczeniu skojarzonym z małymi dawkami kortykosteroidów oraz niesteroidowych leków przeciwzapalnych. Ważne jest, aby zwrócić uwagę na interakcje farmakodynamiczne pomiędzy cyklosporyną a niesteroidowymi lekami przeciwzapalnymi stosowanymi równocześnie.

Jeżeli po trzech miesiącach reakcja na leczenie największą dopuszczalną lub największą tolerowaną dawką nie jest zadowalająca, leczenie cyklo-

sporyną należy przerwać.

Łuszczycyca

Z powodu różnorodnego przebiegu tej choroby, dawka musi być ustalona indywidualnie. W celu uzyskania remisji, zalecane jest stosowanie dawki początkowej wynoszącej 2,5 mg/kg mc. na dobę, podzielonej na dwie oddzielne dawki, podawane rano i wieczorem. Jeżeli po miesiącu stosowania cyklosporyny nie ma poprawy, dawkę dobową można stopniowo zwiększać, jednakże nie należy przekraczać dawki 5 mg/kg mc. na dobę. U pacjentów, u których po 6 tygodniach leczenia dawką 5 mg/kg mc. na dobę nie ma zadowalającej poprawy, lub u których dawka terapeutyczna nie mieści się w podanym powyżej zakresie dawek bezpiecznych, należy zaprzestać stosowania cyklosporyny.

Dawka początkowa 5 mg/kg mc. na dobę może zostać podana pacjentom, których stan zdrowia wymaga szybkiej poprawy. Stosowanie cyklosporyny można zaprzestać po osiągnięciu zadowalającego działania terapeutycznego. W przypadku nawrotu choroby, leczenie należy rozpocząć ponownie stosując wcześniej ustaloną skuteczną dawkę cyklosporyny. U niektórych pacjentów może być konieczne stosowanie leczenia podtrzymującego.

Podczas leczenia podtrzymującego należy indywidualnie ustalić najmniejszą skuteczną dawkę, tak, aby nie była większa niż 5 mg/kg mc. na dobę.

Atopowe zapalenie skóry

Schemat leczenia powinien być ustalany indywidualnie dla każdego pacjenta, w zależności od nasilenia choroby. Zalecane dawki dobowe wynoszą 2,5 do 5,0 mg/kg mc., podawane w dwóch dawkach podzielonych. W przypadku, gdy początkowa dawka 2,5 mg/kg mc. na dobę nie prowadzi do uzyskania zadowalającego efektu terapeutycznego w ciągu dwóch tygodni, dawkę można szybko zwiększyć do dawki maksymalnej, wynoszącej 5,0 mg/kg mc. na dobę. W szczególnie ciężkich przypadkach szybką poprawę stanu pacjenta można osiągnąć rozpoczynając leczenie od dawki 5,0 mg/kg mc. na dobę. Po uzyskaniu zadowalającego działania terapeutycznego dawkę należy stopniowo zmniejszać, a jeżeli pozwala na to stan pacjenta, należy zaprzestać stosowania cyklosporyny. W przypadku nawrotu choroby można zastosować ponownie leczenie cyklosporyną.

Zazwyczaj terapia trwająca 8 tygodni jest wystarczająca do osiągnięcia zadowalającego efektu, jednakże stosowanie cyklosporyny przez okres 1 roku było również dobrze tolerowane.

Dzieci*

Dawkowanie cyklosporyny jest takie samo u dzieci i osób dorosłych.

U dzieci w wieku powyżej 1 roku życia zaleca się podawanie cyklosporyny w postaci roztworu doustnego.

Brak kontrolowanych badań u dzieci po przeszczepieniach. Nie obserwowano powikłań u dzieci w wieku powyżej 3 miesięcy, którym podawano zalecane dawki cyklosporyny po transplantacji. Stosowanie dawek cyklosporyny zbliżonych do górnej granicy prowadziło do częstszego występowania obrzęku, kurczów oraz nadciśnienia. Po zmniejszeniu dawki leku objawy te ustępowały.

* Nie dotyczy wskazań niezwiązanych z przeszczepianiem narządów, poza zespołem nerczycowym.

Pacjenci w podeszłym wieku

Zaleca się zachowanie szczególnej ostrożności podczas stosowania cyklosporyny oraz monitorowanie stężenia kreatyniny w surowicy i cyklosporyny we krwi.

Pacjenci dializowani

U pacjentów dializowanych nie jest wymagane dostosowanie dawki w trakcie dializy ani po jej zakończeniu.

	<p>Dawkowanie w niektórych stanach patologicznych</p> <p>Pacjenci z mukowiscydozą oraz cukrzycą wymagają zastosowania znacznie większych dawek niż pozostali pacjenci.</p> <p>Cyklosporyna wywiera toksyczne działanie na OUN u pacjentów z hipocholesterolemią. Z tego powodu zalecane są mniejsze dawki produktu leczniczego (zmniejszenie dawki o 50% przy 50% zmniejszeniu stężenia cholesterolu w surowicy). U pacjentów otyłych dawki należy przeliczać na należną masę ciała, nigdy zaś na masę rzeczywistą.</p> <p>Droga podania</p> <p>Kapsułki należy połykać w całości, popijając wodą. Nie rozgryzać. Produkt należy stosować regularnie w dwóch dawkach podzielonych, w odstępach co 12 godzin, z zachowaniem równego odstępu czasu od posiłku (przed jedzeniem, po jedzeniu lub między posiłkami). Podczas stosowania cyklosporyny nie zaleca się picia soku grejpfrutowego oraz spożywania grejpfrutów.</p> <p>Monitorowanie stężenia cyklosporyny we krwi</p> <p>Monitorowanie stężenia cyklosporyny we krwi stanowi niezbędny element terapii. W celu monitorowania najmniejszych stężeń cyklosporyny we krwi zaleca się stosowanie metod wykorzystujących swoiste przeciwciała monoklonalne (pomiar rzeczywistego stężenia leku), chociaż można również zastosować w tym celu metodę HPLC. W celu zapewnienia odpowiedniej immunosupresji początkowe monitorowanie pacjentów po transplantacji można wykonać z zastosowaniem swoistych przeciwciał monoklonalnych, albo wykonać równoległe pomiary, stosując swoiste i nieswoiste przeciwciała monoklonalne. Powszechnie praktykowane jest ustalanie stężenia cyklosporyny z zastosowaniem metody RIA (metoda radioimmunologiczna) w próbkach pełnej krwi w chwili, gdy stężenie to jest najmniejsze, tzn. przed podaniem następnej dawki. Celem wykrycia stężenia cyklosporyny oraz jej metabolitów stosuje się metodę RIA wykorzystującą nieswoiste przeciwciała monoklonalne. Terapeutyczne zakresy stężeń nie są dokładnie określone, zakres referencyjny został określony przez wytwórcę dostarczonych zestawów. U pacjentów po transplantacji stężenie cyklosporyny we krwi badać należy dwa razy w tygodniu przez pierwsze dwa tygodnie po przeszczepieniu, raz w tygodniu w tygodniach od trzeciego do szóstego oraz raz na 2-3 miesiące w okresie leczenia ambulatoryjnego. W przypadku zmiany dawki, kontrola stężenia zalecana jest nie wcześniej niż po dwóch dniach. U pacjentów z chorobami autoimmunologicznymi zakres stężeń terapeutycznych nie został ujednoczony i powinien być oceniany indywidualnie. Stężenia cyklosporyny we krwi stanowią tylko jeden z wielu czynników świadczących o stanie klinicznym pacjenta, w związku z tym wyniki te są jedynie wskazówką do ustalania dawki z uwzględnieniem parametrów klinicznych i laboratoryjnych</p>
<p>Przeciwwskazania</p>	<ul style="list-style-type: none"> • nadwrażliwość na cyklosporynę lub którykolwiek z pozostałych składników produktu leczniczego; • w przypadku wskazań innych niż przeszczepienie narządów, nie należy stosować produktu u pacjentów z zaburzeniami czynności nerek (z wyjątkiem zespołu nerczycowego) lub zaburzeniami czynności wątroby, nadciśnieniem tętniczym opornym na leczenie, nie poddającymi się leczeniu zakażeniami (szczególnie u pacjentów z półpaścem, z uwagi na zagrożenie uogólnieniem choroby oraz z ospą wietrzną) oraz guzami złośliwymi; • w przypadku reumatoidalnego zapalenia stawów przeciwwskazane jest podawanie leku dzieciom i młodzieży w wieku poniżej 18 lat; • jednoczesne stosowanie takrolimusu; • leczenie skojarzone lekami zawierającymi rozuwastatynę.
<p>Specjalne ostrzeżenia i środki ostrożności dotyczące stosowania</p>	<p>Cyklosporyna może być przepisywana wyłącznie przez lekarzy mających doświadczenie w leczeniu immunosupresyjnym, którzy mogą zapewnić właściwą obserwację podczas leczenia w tym regularne badanie lekarskie, pomiar ciśnienia krwi oraz kontrolę laboratoryjnych parametrów, na podstawie których określa się bezpieczeństwo stosowania produktu.</p> <p>Pacjenci po transplantacji powinni być leczeni w ośrodkach wyposażonych w odpowiedni sprzęt laboratoryjny oraz mogących zapewnić odpowiednią interwencję medyczną. Lekarz odpowiedzialny za leczenie podtrzymujące musi otrzymać pełną informację, konieczną do obserwacji pacjenta.</p>

Podczas długotrwałego stosowania cyklosporyny, niezbędne jest regularne monitorowanie parametrów czynności nerek (stężenie kreatyniny, mocznika i kwasu moczowego w osoczu) oraz wątroby, monitorowanie ciśnienia tętniczego krwi i stężenia potasu w surowicy. U pacjentów w podeszłym wieku, ze szczególną ostrożnością należy monitorować czynność nerek.

Częsta i potencjalnie ciężka komplikacja, wzrost stężenia kreatyniny w surowicy i moczu, może pojawić się w pierwszych kilku tygodniach leczenia cyklosporyną. Te zmiany czynnościowe zazwyczaj zależą od dawki i ustępują, zazwyczaj po zmniejszeniu dawki.

U pacjentów przyjmujących cyklosporynę zaobserwowano infekcje wynikające z aktywacji latentnego wirusa *Polyoma*, które mogą prowadzić do nefropatii wywołanej wirusem *Polyoma* (PVAN), zwłaszcza nefropatii wywołanej wirusem BK (BKVN), lub związanej z wirusem JC postępującej wieloogniskowej leukoencefalopatii (PML). Stan ten jest uwarunkowany dużym obciążeniem immunosupresyjnym i musi być wzięty pod uwagę w rozpoznaniu różnicowym u pacjentów poddanych immunosupresji, z zaburzoną czynnością nerek lub objawami neurologicznymi. Odnotowano bardzo ciężkie skutki oraz (lub) zgony pacjentów. Należy zastosować skuteczne metody zapobiegawcze i leczenie, zwłaszcza u pacjentów poddanych skojarzonej długoterminowej terapii immunosupresyjnej.

Dodatkowe środki ostrożności w przypadku reumatoidalnego zapalenia stawów

Cyklosporyna może prowadzić do zaburzenia czynności nerek, dlatego przed rozpoczęciem leczenia konieczne jest co najmniej dwukrotne wykonanie badań określających stężenie kreatyniny w surowicy. Stężenie kreatyniny w surowicy należy monitorować w odstępach dwutygodniowych w ciągu pierwszych 3 miesięcy leczenia. Po 6 miesiącach terapii, stężenie kreatyniny w surowicy należy mierzyć co 4 do 8 tygodni, w zależności od stabilności choroby, przyjmowanych jednocześnie innych leków, czy chorób współistniejących. Częstsze kontrole są konieczne, kiedy zwiększa się dawkę cyklosporyny lub kiedy rozpoczyna się równoległe leczenie niesteroidowym lekiem przeciwzapalnym, lub zwiększono jego dawkę. W czasie długotrwałego leczenia u niektórych pacjentów mogą wystąpić morfologiczne zmiany w nerkach (np. włóknienie śródmiąższowe), które, u pacjentów z przeszczepioną nerką musi być odróżnione od zmian spowodowanych odrzucaniem przeszczepu. Po transplantacji, dawkę należy ustalać na podstawie stężenia cyklosporyny we krwi. Potencjalne toksyczne oddziaływanie na nerki można ograniczyć odpowiednio dostosowując dawkę cyklosporyny, w taki sposób, aby zmniejszyć jej stężenie we krwi przy jednoczesnym utrzymaniu działania immunosupresyjnego. U pacjentów z nefropatią steroidozależną ze zmianami submikroskopowymi mogą rozwinąć się morfologiczne zmiany w nerce nawet, gdy w surowicy występuje prawidłowe stężenie kreatyniny. W związku z tym u pacjentów otrzymujących cyklosporynę przez okres dłuższy niż 1 rok, należy rozważyć wykonanie biopsji nerki.

Jeśli w więcej niż jednym oznaczeniu stężenie kreatyniny w surowicy pozostanie większe o ponad 30% powyżej wartości początkowej, dawkę cyklosporyny należy zmniejszyć o 25% do 50%. Jeśli stężenie kreatyniny w surowicy wzrośnie o więcej niż 50% konieczne jest zmniejszenie dawki o co najmniej 50%. Zalecenia te mają zastosowanie nawet jeżeli wartości dla danego pacjenta wciąż mieszczą się w zakresie normy laboratoryjnej. Jeżeli nie spowoduje to zmniejszenia stężenia kreatyniny w surowicy w ciągu 1 miesiąca, należy przerwać leczenie cyklosporyną. Przerwanie stosowania produktu może okazać się konieczne, jeżeli nadciśnienia tętniczego rozwijającego się podczas leczenia cyklosporyną nie można kontrolować przez odpowiednią terapię przeciwnadciśnieniową.

Podobnie jak w innych rodzajach terapii immunosupresyjnych (w tym cyklosporyną), należy mieć na względzie zwiększone ryzyko zaburzeń limfoproliferacyjnych. Należy zachować szczególną ostrożność jeśli cyklosporyna jest stosowana w skojarzeniu z metotreksatem. Podobnie jak w innych rodzajach terapii immunosupresyjnych (w tym cyklosporyną), należy mieć na względzie zwiększone ryzyko zaburzeń limfoproliferacyjnych. Należy zachować szczególną ostrożność jeśli cyklosporyna jest stosowana w skojarzeniu z metotreksatem.

Podobnie jak inne leki immunosupresyjne, cyklosporyna zwiększa skłonność pacjentów do różnych zakażeń, w tym zakażeń bakteryjnych, grzybiczych, pasożytniczych, wirusowych, często są to zakażenia oportunistyczne. Działanie to wydaje się być raczej związane ze stopniem i czasem trwania immunosupresji, niż ze stosowaniem konkretnego leku. Ponieważ zakażenia te mogą zagrażać życiu pacjenta, należy zastosować skuteczne metody profilaktyczne i lecznicze, szczególnie w przypadku pacjentów pozostających na długotrwałym, wielolekowym leczeniu immunosupresyjnym.

Podobnie jak inne leki immunosupresyjne, cyklosporyna zwiększa ryzyko powstawania chłoniaków i innych nowotworów złośliwych, zwłaszcza skóry. Wydaje się, że zwiększenie ryzyka jest związane ze stopniem i czasem trwania immunosupresji, a nie ze stosowaniem konkretnego leku. Dlatego zaleca się ostrożność w czasie stosowania wielolekowych schematów leczenia immunosupresyjnego (w tym cyklosporyny), ponieważ mogą one prowadzić do rozwoju zaburzeń limfoproliferacyjnych i nowotworów narządów mięszsowych, w niektórych przypadkach prowadzących do zgonu pacjentów.

U niektórych pacjentów z łuszczycą, leczonych cyklosporyną, występowały choroby limfoproliferacyjne, które ustępowały po natychmiastowym odstawieniu leku.

W przypadku wystąpienia choroby limfoproliferacyjnej, należy przerwać podawanie cyklosporyny. Ze względu na potencjalne ryzyko wystąpienia nowotworów złośliwych skóry, pacjentów przyjmujących cyklosporynę (zwłaszcza w leczeniu łuszczycy, czy atopowego zapalenia skóry) należy poinformować o konieczności unikania ekspozycji na światło słoneczne bez zastosowania filtrów ochronnych oraz na promieniowanie UVB lub fotochemioterapię (PUVA).

Dodatkowe środki ostrożności we wskazaniach pozatransplantacyjnych

Pacjentom z zaburzoną czynnością nerek (poza pacjentami z zespołem nerczycowym z dopuszczalnym stopniem uszkodzenia nerek), niewyrównanym nadciśnieniem tętniczym, trudnymi do opanowania zakażeniami czy wszelkimi nowotworami złośliwymi nie należy podawać cyklosporyny.

Dotyczy endogennego zapalenia błony naczyniowej oka, zespołu nerczycowego, łuszczycy, atopowego zapalenia skóry.

Ze względu na fakt, że cyklosporyna może zaburzać czynność nerek, przed rozpoczęciem leczenia, konieczne jest co najmniej dwukrotne wykonanie badań określających stężenie kreatyniny w surowicy. Stężenie kreatyniny w surowicy należy monitorować w odstępach dwutygodniowych w ciągu pierwszych 3 miesięcy leczenia. Następnie, jeśli stężenie kreatyniny się ustabilizuje, pomiarów należy dokonywać co miesiąc. Jeśli stężenie kreatyniny w surowicy pozostanie zwiększone o ponad 30 % i pozostanie powyżej wartości początkowej podczas więcej niż jednego pomiaru, dawkę cyklosporyny należy zmniejszyć o 25 do 50%. Zalecenia te mają zastosowanie nawet jeżeli wartości dla danego pacjenta wciąż mieszczą się w zakresie normy laboratoryjnej. Jeżeli zmniejszenie dawki nie spowoduje obniżenia stężenia kreatyniny w surowicy w ciągu 1 miesiąca, należy przerwać leczenie cyklosporyną.

Dodatkowe środki ostrożności w endogennym zapaleniu błony naczyniowej oka.

Doświadczenie w stosowaniu cyklosporyny u dzieci z endogennym zapaleniem błony naczyniowej oka jest bardzo ograniczone.

Dodatkowe środki ostrożności w zespole nerczycowym

Pacjentom z zaburzeniem czynności nerek początkowo należy podać dawkę 2,5 mg/kg mc. na dobę. Powinni oni być bardzo wnikliwie monitorowani. U niektórych pacjentów wykrycie zaburzenia czynności nerek wywołane cyklosporyną może być utrudnione ze względu na zmiany w czynności nerek spowodowane samym zespołem nerczycowym. Wyjaśnia to dlatego w niektórych przypadkach strukturalne zmiany w nerkach wywołane przez produkt Equoral zaobserwowano pomimo braku zwiększenia stężenia kreatyniny w surowicy. Należy rozważyć biopsję nerek u pacjentów ze steroidozależnym zespołem nerczycowym ze zmianami minimalnymi, u których terapia cyklosporyną jest prowadzona dłużej niż rok. Sporadycznie odnotowywano wystąpienie choroby nowotworowej (w tym ziarnicy złośliwej) u pacjentów z zespołem nerczycowym leczonych lekami immunosupresyjnymi (w tym cyklosporyną).

Dodatkowe środki ostrożności u pacjentów z łuszczycą

Pacjentów w podeszłym wieku należy leczyć wyłącznie w przypadku łuszczycy prowadzącej do inwalidztwa, oraz szczególnie wnikliwie monitorować ich czynność nerek.

Doświadczenie w stosowaniu leczenia cyklosporyną u dzieci z łuszczycą jest bardzo ograniczone.

U pacjentów z łuszczycą leczonych cyklosporyną, jak również w przypadkach łuszczycy leczonej konwencjonalną terapią immunosupresyjną, odno-

towano rozwój nowotworów złośliwych (szczególnie skóry). W przypadku wystąpienia jakichkolwiek zmian nietypowych dla łuszczycy, lecz podejrzanych o złośliwość lub w stadium przednowotworowym, konieczne jest wykonanie biopsji skórnej przed rozpoczęciem leczenia cyklosporyną. Pacjentów ze zmianami skórnymi o charakterze złośliwym lub w stadium przednowotworowym można leczyć lekami zawierającymi cyklosporynę jedynie po odpowiednim wyleczeniu tych zmian oraz pod warunkiem, że nie ma innego skuteczn

U niewielkiej liczby pacjentów z łuszczycą leczonych cyklosporyną wystąpiły zaburzenia limfoproliferacyjne, które ustąpiły po natychmiastowym przerwaniu podawania leku. ego sposobu leczenia łuszczycy.

Pacjenci leczeni cyklosporyną nie powinni jednocześnie być poddawani naświetlaniu promieniowaniem UVB ani fotochemoterapii PUVA.

Dodatkowe środki ostrożności u pacjentów z atopowym zapaleniem skóry

Zaleca się przerwanie leczenia cyklosporyną, jeżeli nadciśnienia rozwijającego się podczas terapii cyklosporyną nie można kontrolować inną stosowaną terapią.

Doświadczenie w stosowaniu cyklosporyny u dzieci z atopowym zapaleniem skóry jest ograniczone.

Czynne zakażenia wirusem opryszczki (*Herpes simplex*) powinny zostać wyleczone przed rozpoczęciem leczenia cyklosporyną, jednakże jeśli zakażenia te wystąpią w trakcie leczenia, nie ma konieczności odstawiania leku, za wyjątkiem ciężkich infekcji. Zakażenia skóry gronkowcem złocistym (*Staphylococcus aureus*) nie są bezwzględnym przeciwwskazaniem do leczenia cyklosporyną, jednakże powinny one być kontrolowane odpowiednimi lekami przeciwbakteryjnymi. Należy unikać stosowania erytromycyny doustnie, która może zwiększać stężenie cyklosporyny we krwi, a jeśli nie ma alternatywy dla jednoczesnego stosowania tych leków, należy uważnie monitorować stężenie cyklosporyny we krwi, czynność nerek i działania niepożądane cyklosporyny.

Pacjenci leczeni cyklosporyną nie powinni jednocześnie być poddawani naświetlaniu promieniami UVB ani fotochemoterapii PUVA.

Pacjentów w podeszłym wieku należy leczyć wyłącznie w przypadku atopowego zapalenia skóry prowadzącego do inwalidztwa oraz szczególnie wnikliwie monitorować ich czynność nerek.

Limfadenopatia o charakterze łagodnym jest często związana z reaktywacją atopowego zapalenia skóry i ustępuje spontanicznie lub wraz z ogólną poprawą stanu chorobowego.

Limfadenopatia zaobserwowana podczas leczenia cyklosporyną powinna być regularnie monitorowana.

Przy limfadenopatii, która utrzymuje się pomimo poprawy w rozwoju choroby należy przeprowadzić badanie biopsyjne, jako środek ostrożności w celu upewnienia się co do braku obecności chłoniaka.

W przypadku nietypowych zmian skórnych lub podejrzania zmian o charakterze złośliwym lub w stadium przednowotworowym konieczne jest wykonanie biopsji skórnej przed rozpoczęciem leczenia produktami zawierającymi cyklosporynę. Pacjentów ze skórnymi zmianami o charakterze złośliwym lub w stadium przednowotworowym można leczyć lekami zawierającymi cyklosporynę jedynie po odpowiednim wyleczeniu tych zmian oraz pod warunkiem, że nie ma innego skutecznego sposobu leczenia.

Zastosowanie u dzieci we wskazaniach niezwiązanych z przeszczepianiem narządów

Poza leczeniem zespołu nerczycowego, brak wystarczającego doświadczenia w stosowaniu cyklosporyny; nie można zalecić jej zastosowania u dzieci w wieku poniżej 16. roku życia we wskazaniach niezwiązanych z przeszczepianiem narządów innych niż zespół nerczycowy.

Cyklosporyna może również spowodować uzależnione od dawki, odwracalne zwiększenie stężenia bilirubiny w surowicy oraz, sporadycznie, zwiększenie aktywności enzymów wątrobowych. Zarówno raporty zgłaszane na życzenie jak i spontaniczne doniesienia mówią o hepatotoksyczności i uszkodzeniu wątroby, w tym cholestazie, żółtaczce, zapaleniu wątroby i niewydolności wątroby u pacjentów leczonych cyklosporyną. Większość tych doniesień dotyczyła pacjentów ze znaczącymi chorobami współistniejącymi, przewlekłymi schorzeniami współistniejącymi oraz innymi powikłaniami, w tym powikłaniami infekcyjnymi oraz stosujących jednocześnie leki o potencjalnym działaniu hepatotoksycznym. W niektórych

przypadkach, głównie wśród pacjentów po transplantacji, odnotowano przypadki zgonów. Wymagane jest ścisłe monitorowanie parametrów dotyczących czynności nerek i wątroby. Wszelkie odstępstwa od normy w ich wartościach wiążą się z koniecznością zmniejszenia dawki.

W celu monitorowania stężeń cyklosporyny w pełnej krwi zaleca się stosowanie metod wykorzystujących swoiste przeciwciała monoklonalne (pomiar rzeczywistego stężenia leku), można również zastosować w tym celu metodę HPLC. Początkowe monitorowanie pacjentów po przeszczepieniu wątroby wykonać można z zastosowaniem swoistych przeciwciał monoklonalnych lub wykonywać równoległe pomiary, stosując swoiste i nieswoiste przeciwciała monoklonalne celem zapewnienia pożądanej immunosupresji.

Należy pamiętać, że stężenie cyklosporyny we krwi, osoczu czy surowicy jest tylko jednym z czynników wpływających na stan kliniczny pacjenta. Wyniki powinny zatem służyć jako wskazówka w ustaleniu dawkowania, w zależności od innymi parametrów klinicznych i laboratoryjnych.

Podczas leczenia cyklosporyną konieczne jest regularne badanie ciśnienia krwi. W przypadku nadciśnienia konieczne jest zastosowanie odpowiedniego leczenia hipotensyjnego.

Equoral może powodować przemijające zwiększenie stężenia lipidów we krwi. Z tego powodu zalecane jest wykonanie pomiaru stężeń lipidów przed rozpoczęciem leczenia, a następnie po miesiącu leczenia. Gdy stężenie to zwiększy się, należy rozważyć ograniczenie spożycia tłuszczów i jeśli to wskazane, zmniejszenie dawki cyklosporyny.

Leczenie cyklosporyną zwiększa ryzyko hiperkaliemii, zwłaszcza u pacjentów z zaburzeniem czynności nerek. Ostrożność zalecana jest również, gdy cyklosporyna podawana jest z lekami oszczędzającymi potas, (np. lekami moczopędnymi oszczędzającymi potas, inhibitorami konwertazy angiotensyny, antagonistami receptora angiotensyny II) oraz lekami zawierającymi potas, jak również u pacjentów stosujących dietę o dużej zawartości potasu. W takich sytuacjach zalecane jest kontrolowanie stężenia potasu.

Ostrożność zalecana jest w przypadku leczenia pacjentów z hiperurykemią.

Cyklosporyna może zwiększać klirens magnezu, co może prowadzić do hipomagnezemu, szczególnie w okresie okołotransplantacyjnym. W związku z tym zaleca się kontrolę stężenia magnezu w surowicy krwi, szczególnie u pacjentów z objawami neurologicznymi. W razie potrzeby można zastosować suplementację magnezu.

Podczas leczenia cyklosporyną szczepionki mogą być mniej skuteczne; nie należy podawać pacjentom żywych atenuowanych szczepionek.

W przypadkach przerostu dziąseł nie ustępującego po zmniejszeniu dawki zaleca się podawanie metronidazolu.

Doustny produkt cyklosporyny zawiera około 12% wagowo etanolu. 500 mg dawka zawiera 500 mg etanolu, co odpowiada około 15 ml piwa lub 5 ml wina. Produkt cyklosporyny do podawania dożylnego zawiera 34,4% etanolu. 100 mg dawka koncentratu cyklosporyny zawiera 556 mg etanolu, co również odpowiada około 15 ml piwa czy 5 ml wina. Ta ilość alkoholu może być szkodliwa dla osób z chorobą alkoholową. Zawartość etanolu należy brać pod uwagę u kobiet w ciąży i karmiących piersią, w grupach wysokiego ryzyka, np. pacjentów z chorobami wątroby lub padaczką oraz w przypadku stosowania leku u dzieci.

Produkt zawiera makroglicerolu hydroksystearynian, który może powodować podrażnienia żołądka oraz biegunki.

Ostrożność należy również zachować podczas jednoczesnego podawania lerkanidypiny i cyklosporyny.

Cyklosporyna może zwiększać stężenie we krwi przyjmowanych jednocześnie leków, które są substratami P-glikoproteiny (Pgp) np. aliskirenu.

Nie stosować u pacjentów z rzadko występującą dziedziczną nietolerancją fruktozy.

Wpływ na płodność, ciążę i laktację

Ciąża

Badania na zwierzętach wykazały szkodliwy wpływ na reprodukcję szczurów i królików. Doświadczenie kliniczne w stosowaniu cyklosporyny u kobiet w ciąży jest ograniczone. Kobiety w ciąży poddane terapii immunosupresyjnej po przeszczepieniu narządów, w tym leczeniu cyklosporyną lub terapii innymi lekami w skojarzeniu z cyklosporyną, są narażone na ryzyko przedwczesnego porodu (< 37. tygodnia). Dostępne są ograniczone

	<p>dane dotyczące dzieci narażonych na działanie cyklosporyny <i>in utero</i>, z obserwacji trwającej maksymalnie do wieku około 7 lat. Czynność nerek i ciśnienie krwi u tych dzieci były prawidłowe. Brak jednak odpowiednich, dobrze kontrolowanych badań z udziałem kobiet w ciąży i dlatego, cyklosporyny nie należy stosować w czasie ciąży, chyba, że możliwe korzyści wynikające z terapii cyklosporyną dla matki przewyższają potencjalne ryzyko dla płodu.</p> <p>Lakacja</p> <p>Cyklosporyna przenika do mleka kobiety karmiącej piersią. Kobiety leczone cyklosporyną nie powinny karmić piersią.</p>
<p>Interakcje z innymi produktami leczniczymi i inne rodzaje interakcji</p>	<p><u>Interakcje z pożywieniem</u></p> <p>Flawonoidy zawarte w soku grejpfrutowym mają wpływ na cytochrom P 450 IIIA. Zanotowano, że jednoczesne spożywanie soku grejpfrutowego zwiększa biodostępność cyklosporyny. Z doniesień wynika również, że jednoczesne spożywanie pokarmów bogatych w tłuszcze zwiększa biodostępność cyklosporyny podawanej doustnie. Przyjmowanie cyklosporyny z pożywieniem może wpływać na wchłanianie i tym samym zmniejszać lub zwiększać stężenia cyklosporyny we krwi. W niektórych przypadkach pożywienie nie ma wpływu na wchłanianie. Aby zapewnić jednolite wchłanianie podczas całej terapii cyklosporyną, konieczne jest przyjmowanie leku z zachowaniem stałych odstępów między posiłkami. Pokarmy bogate w tłuszcze mogą aktywować lipazy wątrobowe, prowadząc do zwiększenia stężenia cyklosporyny we krwi. Spożywanie napojów z dużą zawartością alkoholu może prowadzić do zwiększenia stężenia cyklosporyny we krwi u pacjentów po przeszczepieniu nerki.</p> <p><u>Interakcje z lekami</u></p> <p>Znane są liczne związki, które mają zdolność do zwiększania lub zmniejszania stężenia cyklosporyny w osoczu lub pełnej krwi, zwykle poprzez zahamowanie lub indukcję enzymów biorących udział w metabolizmie cyklosporyny, w szczególności CYP3A4. Cyklosporyna jest również inhibitorem CYP3A4 oraz wielolekowego transportera pompy lekowej, P-glikoproteiny i może zwiększać osoczowe stężenia innych podawanych jednocześnie leków, które są substratami tego enzymu oraz (lub) transportera.</p> <p>Leki, które zwiększają stężenie cyklosporyny</p> <p>Antybiotyki makrolidowe (takie jak: erytromycyna, azytromycyna oraz klarytromycyna), ketokonazol, flukonazol, itrakonazol, worykonazol, diltiazem, nikardypina, werapamil, metoklopramid; doustne środki antykoncepcyjne; danazol; metyloprednizolon (w dużych dawkach); allopurynol; amiodaron; kwas cholowy i jego pochodne; inhibitory proteaz; imatynib; kolchicyny; nefazodon.</p> <p>Leki, które zmniejszają stężenie cyklosporyny</p> <p>Barbiturany, karbamazepina, okskarbazepina, fenytoina; nafcylina, sulfadymidyna podawana dożylnie; ryfampicyna, oktreotyd, probukol, orlistat, <i>Hypericum perforatum</i> (ziele dziurawca), tyklopidyna, sulfinpyrazon, terbinafina, bozentan.</p> <p>Leki nasilające nefrotoksyczne działanie cyklosporyny</p> <p>Ostrożność należy zachować przy stosowaniu cyklosporyny razem z innymi lekami, które wykazują działanie nefrotoksyczne, takimi jak: aminoglikozydy (w tym gentamycyna, tobramycyna), amfoterycyna B, cyprofloksacyna, wankomycyna, trimetoprym (+sulfametoksazol); niesteroidowe leki przeciwzapalne (w tym diklofenak, naproksen, sulindak); melfalan, antagoniści receptora histaminowego H2 cymetydyna, ranitydyna); metotreksat.</p> <p>Lowastatyna, symwastatyna, atorwastatyna, prawastatyna, fluwastatyna</p> <p>W literaturze i doświadczeniu porejestacyjnym podaje się przypadki miotoksyczności, takich jak bóle i osłabienie mięśniowe, zapalenie mięśni oraz rozpad mięśni poprzecznie prążkowanych podczas jednoczesnego stosowania cyklosporyny i lowastatyny, symwastatyny, atorwastatyny, prawastatyny i, rzadko, fluwastatyny. Podczas jednoczesnego stosowania z cyklosporyną, dawki tych statyn powinny być zmniejszone zgodnie z zaleceniami wytwórcy. Terapia statynami powinna być czasowo zawieszona lub przerwana u pacjentów, u których wystąpią podmiotowe</p>

i przedmiotowe objawy miopatii oraz u chorych z czynnikami ryzyka ciężkiego uszkodzenia nerek, w tym niewydolności nerek, będącej skutkiem rozpadu mięśni poprzecznie prążkowanych.

Chinidyna i jej pochodne, teofilina i jej pochodne, walproinian sodowy i jego pochodne

Cyklosporyna nasila działania tych leków.

Digoksylna, kolchicylna, inhibitory reduktazy HMG-CoA, etopozyd

Cyklosporyna może zmniejszać klirens digoksylny, kolchicylny, inhibitorów reduktazy HMG-CoA (statyn) oraz etopozydu. Zaobserwowano ostrą toksyczność glikozydów naparstnicy w ciągu kilku dni od rozpoczęcia przyjmowania cyklosporyny u kilku pacjentów zażywających digoksylnę. Odnotowano również potencjalną zdolność cyklosporyny do wzmacniania toksycznych skutków kolchicylny, takich jak miopatia i neuropatia, zwłaszcza u pacjentów z zaburzeniem czynności nerek. Jeżeli digoksylnę lub kolchicylnę podaje się jednocześnie z cyklosporyną, wymagana jest ścisła obserwacja kliniczna w celu umożliwienia wczesnego wykrywania objawów toksyczności digoksylny lub kolchicylny, a następnie zmniejszenia dawki leku lub jego odstawienia.

Rozuwastatyna

Jednoczesne podawanie rozuwastatyny prowadzi do wzrostu jej stężenia w osoczu i w związku z tym jest przeciwwskazane (interakcja ta nie ma wpływu na stężenie cyklosporyny). W przypadku wystąpienia bólów mięśniowych lub zmniejszenia siły mięśni konieczne jest określenie aktywności kinazy kreatynowej z uwagi na ryzyko rhabdomyolizy oraz ostrej niewydolności nerek.

Prednizolon

Donoszono, że cyklosporyna zmniejsza klirens prednizolonu.

Diklofenak

Jednoczesne podawanie diklofenaku i cyklosporyny powoduje istotne zwiększenie biodostępności diklofenaku, które może prowadzić do odwracalnego zaburzenia czynności nerek. Wzrost biodostępności diklofenaku jest najprawdopodobniej spowodowany zmniejszeniem jego dużego efektu pierwszego przejścia. Jeśli wraz z cyklosporyną podaje się niesteroidowe leki przeciwzapalne o małym efekcie pierwszego przejścia (np. kwas acetylosalicylowy), nie należy spodziewać się zwiększenia ich biodostępności. Niesteroidowe leki przeciwzapalne znane z tego, że podlegają metabolizmowi pierwszego przejścia (np. diklofenak) należy podawać w dawkach mniejszych niż te, które zastosowano by u pacjentów nieleczonych cyklosporyną.

Nifedypina

Jednoczesne podawanie nifedypiny z cyklosporyną może spowodować nasilenie przerostu dziąseł, w porównaniu z przerostem zaobserwowanym kiedy podaje się tylko cyklosporynę. Należy unikać jednoczesnego podawania nifedypiny pacjentom, u których występuje przerost dziąseł jako działanie niepożądane cyklosporyny.

Żywe, atenuowane szczepionki

Podczas leczenia cyklosporyną szczepionki mogą być mniej skuteczne, należy unikać stosowania żywych, atenuowanych szczepionek.

Takrolimus

Należy unikać jednoczesnego stosowania z takrolimusem z powodu zwiększonej nefrotoksyczności.

Lerkanidypina

Po jednoczesnym podaniu cyklosporyny i lerkanidypiny, wartość AUC lerkanidypiny zwiększyła się trzykrotnie, a wartość AUC cyklosporyny zwiększyła się o 21%. W związku z tym zalecana jest ostrożność przy jednoczesnym podawaniu cyklosporyny i lerkanidypiny.

Aliskiren

Cyklosporyna jest silnym inhibitorem Pgp i może zwiększyć stężenie we krwi jednocześnie podawanych leków, które są substratami Pgp, takich jak aliskiren. Po jednoczesnym podaniu cyklosporyny i aliskirenu, wartość C_{max} aliskirenu wzrosła około 2,5-krotnie, a AUC około 5-krotnie. Jednakże profil farmakokinetyczny cyklosporyny nie został znacząco zmieniony. Zalecana jest ostrożność podczas jednoczesnego stosowania cyklosporyny i aliskirenu.

Ewerolimus lub syrolimus

Wzrost stężenia kreatyniny w surowicy zaobserwowano w badaniach, w których stosowano ewerolimus lub syrolimus jednocześnie z pełną dawką cyklosporyny w postaci mikroemulsji. Skutek ten jest często odwracalny w przypadku zmniejszenia dawki cyklosporyny. Ewerolimus i syrolimus miały niewielki wpływ na właściwości farmakokinetyczne cyklosporyny. Jednoczesne podawanie cyklosporyny znacznie zwiększa stężenie ewerolimusu i syrolimusu we krwi.

Leki oszczędzające potas, leki zawierające potas

Ostrożności wymaga jednoczesne podawanie leków oszczędzających potas (np. leków moczopędnych oszczędzających potas, inhibitorów konwertazy angiotensyny, antagonistów receptora angiotensyny II) oraz leków zawierających potas, jako, że mogą one prowadzić do znaczącego zwiększenia stężenia potasu w surowicy.

Repaglinidyna

Cyklosporyna może zwiększyć stężenie repaglinidyny w osoczu i co za tym idzie zwiększyć ryzyko hipoglikemii.

Inne leki immunosupresyjne

W przypadku jednoczesnego stosowania cyklosporyny razem z innymi lekami immunosupresyjnymi może dochodzić do zwiększenia ryzyka zakażeń oraz rozwoju chorób limfoproliferacyjnych. W związku z tym cyklosporyna nie należy stosować jednocześnie z tymi lekami, z wyjątkiem kortykosteroidów (małe dawki prednizonu) i azatiopryny. Jeżeli cyklosporyna jest podawana w skojarzeniu z powyższymi lekami, powinno się zastosować mniejsze dawki. Podczas leczenia skojarzonego trzema lekami, konieczne jest monitorowanie stanu pacjentów z uwagi na opisane powyżej ryzyko.

Metotreksat

Podczas jednoczesnego podawania cyklosporyny należy zachować zwiększoną ostrożność.

Zalecenia

Jeśli nie można uniknąć jednoczesnego podawania leków, które wykazują interakcje z cyklosporyną, należy przestrzegać następujących zaleceń:

Podczas jednoczesnego stosowania leków, które mogą wykazywać synergistyczne działanie nefrotoksyczne, należy zastosować ścisłe monitorowanie czynności nerek (zwłaszcza stężenia kreatyniny w surowicy). Jeżeli dojdzie do uszkodzenia czynności nerek, należy zmniejszyć dawkę leku podawanego jednocześnie z cyklosporyną lub rozważyć zastosowanie innego leczenia.

Wśród biorców przeszczepów odnotowano pojedyncze przypadki znaczącego, lecz odwracalnego zaburzenia czynności nerek (wraz z towarzyszącym zwiększeniem stężenia kreatyniny w surowicy) po jednoczesnym podaniu pochodnych kwasu fibrynowego, (np. bezafibrat, fenofibrat). Czynność nerek musi być zatem ściśle monitorowana u tych pacjentów. W przypadku znaczącego zaburzenia czynności nerek należy przerwać jednoczesne podawanie innych leków.

Leki znane z właściwości obniżających lub zwiększających biodostępność cyklosporyny: u pacjentów po transplantacji wymagane są częste pomiary stężenia cyklosporyny oraz, o ile to konieczne, dostosowanie dawkowania cyklosporyny, zwłaszcza podczas wprowadzania lub zaprzestania podawania innego leku. U pozostałych pacjentów, monitorowanie stężenia cyklosporyny we krwi jest kwestionowane. U tych pacjentów związek

	pomiędzy stężeniem cyklosporyny we krwi a skutkami klinicznymi jest dobrze udokumentowany. Jeżeli jednocześnie podawane są leki, które zwiększają stężenie cyklosporyny, zalecana jest częsta ocena czynności nerek oraz wnikliwe monitorowanie działań niepożądanych związanych z cyklosporyną, zamiast pomiarów stężenia leku we krwi.
Wpływ na zdolność prowadzenia pojazdów i obsługiwanie maszyn	Brak danych dotyczących wpływu cyklosporyny na zdolność prowadzenia pojazdów mechanicznych i obsługiwanie urządzeń mechanicznych w ruchu.
Specjalne środki dotyczące usuwania i przygotowywania produktu leczniczego do stosowania	Bez szczególnych wymagań. Wszelkie niewykorzystane resztki produktu lub jego odpady należy usunąć zgodnie z lokalnymi przepisami.

3.4.1. Obecny sposób finansowania

Cyklosporyna jest objęta ryczałtem zgodnie z zapisami Obwieszczenia Ministra Zdrowia w sprawie wykazu refundowanych leków, środków spożywczych specjalnego przeznaczenia żywieniowego oraz wyrobów medycznych, z dnia 26 sierpnia 2015 roku. (MZ 26/08/2015). Szczegóły dotyczące statusu refundacyjnego komparatora przedstawiono w rozdziale 3.6.

3.5. Opis komparatora – Methotrexat – Ebewe (metotreksat)

Poniższe opracowanie powstało w oparciu o charakterystykę produktu leczniczego z dnia 16 października 2014 roku (*ChPL Methotrexat-Ebewe 2014*).

Tabela 15. Opis komparatora – Methotrexat – Ebewe (metotreksat).

Zagadnienia rejestracyjne	Podmiot odpowiedzialny posiadający pozwolenie na dopuszczenie do obrotu:	EBEWE Pharma Ges.m.b.H. Nfg.KG, Mondseestrasse 11, A-4866 Unterach, Austria
	Numery pozwolenia na dopuszczenie do obrotu:	Tabletki 2,5 mg – Pozwolenie nr 4537 Tabletki 5 mg – Pozwolenie nr 4538 Tabletki 10 mg – Pozwolenie nr 4539
	Data wydania pierwszego dopuszczenia do obrotu/data przedłużenia pozwolenia:	Data wydania pierwszego pozwolenia na dopuszczenie do obrotu: 10.11.1999 r. Data ostatniego przedłużenia pozwolenia: 4.04.2013 r.
	Data zatwierdzenia lub częściowej zmiany Charakterystyki Produktu Leczniczego	bd.
Grupa farmakoterapeutyczna:	leki przeciwnowotworowe i immunomodulujące, cytostatyki, antymetabolity, analogi kwasu foliowego	
Kod ATC	L01BA01	
Dostępne preparaty	Methotrexat-Ebewe, 2,5 mg, tabletki, każda tabletki zawiera 2,5 mg metotreksatu (<i>Methotrexatum</i>). Methotrexat-Ebewe, 5 mg, tabletki, każda tabletki zawiera 5 mg metotreksatu (<i>Methotrexatum</i>); tabletki można podzielić na połowy. Methotrexat-Ebewe, 10 mg, tabletki, każda tabletki zawiera 10 mg metotreksatu (<i>Methotrexatum</i>); tabletki można podzielić na połowy.	
Właściwości farmakodynamiczne i farmakokinetyczne	Właściwości farmakodynamiczne Metotreksat jest pochodną kwasu foliowego, należy do związków cytotoksycznych zwanych antymetabolitami. Działa głównie w fazie S cyklu komórkowego przez kompetycyjne hamowanie enzymu reduktazy dihydrofolianowej, odpowiedzialnej za redukcję dihydrofolianu do czynnej postaci kwasu foliowego – tetrahydrofolianu. Powstanie tetrahydrofolianu stanowi ważny etap w procesie syntezy DNA. Komórki szybko proliferujące, takie jak komórki nowotworowe, szpik kostny, komórki płodu, błona śluzowa jamy ustnej i jelit lub komórki pęcherza moczowego, są najbardziej wrażliwe na działanie metotreksatu. Jeżeli proliferacja komórek w tkance nowotworowej następuje szybciej niż w tkankach prawidłowych, metotreksat może wywierać działanie przeciwnowotworowe bez szkodliwego działania na tkanki prawidłowe.	

	<p>Mechanizm działania metotreksatu w reumatoidalnym zapaleniu stawów nie jest jednoznacznie wyjaśniony; najprawdopodobniej związany jest z immunosupresyjnym działaniem leku. Wyjaśnienie wpływu metotreksatu na układ immunologiczny i jego korzystnego działania w grupie schorzeń autoimmunologicznych wymaga dalszych badań.</p> <p>W łuszczycy odnowa komórek naskórka jest znacznie szybsza niż w skórze prawidłowej. Ta właśnie różnica aktywności proliferacyjnej komórek prawidłowych naskórka i pobudzonych w płytce łuszczycowej stanowi podstawę dla zastosowania metotreksatu w terapii różnych, w tym i najcięższych postaci łuszczycy.</p> <p>Właściwości farmakokinetyczne</p> <p>Po doustnym podaniu produktu Methotrexat-Ebewe w dawce 5 mg metotreksat jest szybko wchłaniany. Średnie stężenie w surowicy wynosi 170 ng/ml.</p> <p>Metotreksat podany pozajelitowo wchłania się zwykle całkowicie. Maksymalne stężenie po podaniu domięśniowym uzyskuje się po upływie 30–60 minut. Po podaniu dożylnym początkowa objętość dystrybucji wynosi w przybliżeniu 0,18 l/kg (18% masy ciała). Po osiągnięciu stanu stacjonarnej wartości ta wynosi od 0,4 do 0,8 l/kg (40-80% masy ciała). Metotreksat współzawodniczy z folinianami o pojedynczy nośnik aktywny w czynnym transporcie przez błonę komórkową. Przy stężeniu w surowicy powyżej 100 mikromoli metotreksat biernie dyfunduje do wnętrza komórki. W surowicy metotreksat wiąże się z białkami w 50%.</p> <p>Metotreksat podany doustnie lub pozajelitowo nie osiąga terapeutycznego stężenia w płynie mózgowo-rdzeniowym. Duże stężenia leku w płynie mózgowo-rdzeniowym można uzyskać po podaniu dokanałowym.</p> <p>Metotreksat kumuluje się w płynach wysiękowych w opłucnej i otrzewnej, co powoduje opóźnioną eliminację leku z organizmu.</p> <p>Metotreksat metabolizowany jest w większości do trzech związków pochodnych. Metabolitem o największym znaczeniu, szczególnie po podaniu dożylnym w dużych dawkach, jest 7-hydroksymetotreksat wytwarzany w wątrobie przy udziale oksydazy aldehydowej. Chociaż wykazuje on 200-krotnie słabsze powinowactwo do reduktazy dihydrofolianowej, może wpływać na komórkowy wychwyt metotreksatu, jego poliglutamylację i zdolność hamowania syntezy DNA. Kwas 2,4-diamino-N-metylopterowy (DAMPA) wytwarzany jest z udziałem karbopeptydazy bakterii jelitowych. Po dożylnym podaniu metotreksatu DAMPA stanowi tylko 6% spośród metabolitów wykrywanych w moczu.</p> <p>Wynikiem poliglutamylacji metotreksatu jest wewnątrzkomórkowa kumulacja leku. Ponieważ metotreksat i naturalne foliany współzawodniczą o dostęp do enzymu syntetazy poliglutamylowej, duże stężenie wewnątrzkomórkowego metotreksatu prowadzi do zwiększonej syntezy poliglutamylometotreksatu, nasilając cytotoksyczne działanie leku.</p> <p>Okres półtrwania metotreksatu w końcowej fazie eliminacji wynosi od 3 do 10 godzin u pacjentów leczonych z powodu łuszczycy lub reumatoidalnego zapalenia stawów oraz leczonych z powodu nowotworów małymi dawkami metotreksatu (poniżej 30 mg/m² pc.). U pacjentów otrzymujących duże dawki metotreksatu okres półtrwania w końcowej fazie eliminacji wynosi od 8 do 15 godzin. Metotreksat jest wydalany głównie przez nerki, a proces ten jest zależny od zastosowanej dawki i drogi podania. Po podaniu dożylnym od 80% do 90% dawki wydalane zostaje w ciągu 24 godzin w postaci niezmienionej. Nie więcej niż 10% dawki wydalane jest z żółcią. Rozpatruje się także możliwość jelitowo-wątrobowego krążenia leku.</p>
Wskazania	<ul style="list-style-type: none"> • najcięższa, oporna na leczenie postać uogólnionej łuszczycy pospolitej (<i>psoriasis vulgaris</i>), włącznie z łuszczycowym zapaleniem stawów (łuszczycy stawowa); • choroby autoimmunologiczne, np. reumatoidalne zapalenie stawów; • skojarzone leczenie wielolekowe nowotworów złośliwych i ostrych białaczek, kiedy występują wskazania do leczenia doustnego.
Dawkowanie i sposób podawania	<p>Produkt leczniczy przyjmuje się raz na tydzień. Lekarz prowadzący może zapisać na receptie wyznaczony dzień przyjmowania produktu leczniczego.</p>

	<p>go.</p> <p>Oporna na leczenie uogólniona postać łuszczycy pospolitej, łuszczycowego zapalenia stawów oraz inne choroby autoimmunologiczne</p> <p>Dawkowanie i czas trwania terapii zależy od stopnia zaawansowania choroby i tolerancji pacjenta na metotreksat (MTX). Dawka tygodniowa wynosi zazwyczaj od 10 do 25 mg metotreksatu podawanego doustnie. Dawkowanie powinno być uzależnione od wyników terapii i występowania działań niepożądanych leku. Leczenie rozpoczyna się najczęściej od dawki 2,5–5 mg/tydzień. Dawka taka może zostać zwiększona do 7,5–25 mg/tydzień.</p> <p>Tygodniową dawkę metotreksatu można podać jednorazowo, na czczo, bezpośrednio przed posiłkiem.</p> <p>Alternatywnie, produkt leczniczy można podać na początku tygodnia w dwóch lub trzech dawkach pojedynczych, z zachowaniem 12-godzinnych odstępów. Przykładowo: pacjent otrzymuje Methotrexat-Ebewe w poniedziałek rano i wieczorem oraz we wtorek rano, a później, do końca tygodnia, następuje przerwa w leczeniu.</p> <p>Nowotwory złośliwe i ostre białaczki</p> <p>Dawkowanie metotreksatu zależy od wskazania, stanu chorego oraz morfologii krwi. Stosowane najczęściej dawki metotreksatu zależą od prowadzonego schematu wielolekowej chemioterapii: mała dawka pojedyncza nie przekracza 100 mg/m² pc., średnia dawka pojedyncza wynosi od 100 do 1000 mg/m² pc., duża dawka pojedyncza jest większa niż 1000 mg/m² pc.</p> <p>Doustna postać metotreksatu stanowi najczęściej uzupełnienie leczenia pozajelitowego i stosowana jest tylko w terapii małymi dawkami leku.</p> <p>Szczegóły dotyczące stosowania średnich i dużych dawek metotreksatu, a także wskazówki dotyczące leczenia ochronnego folinianem wapnia, znajdują się w charakterystyce produktów leczniczych Methotrexat-Ebewe, 10 mg/ml i Methotrexat-Ebewe, 100 mg/ml.</p> <p>Sposób podawania: tabletki przyjmuje się na czczo, popijając małą ilością wody.</p>
<p>Przeciwwskazania</p>	<ul style="list-style-type: none"> • nadwrażliwość na metotreksat lub na którąkolwiek substancję pomocniczą; • ciężkie zaburzenia czynności wątroby [stężenie bilirubiny > 5 mg/dl [85,5 μmol/l]], włącznie z marskością i zapaleniem wątroby; • ciężkie zaburzenia czynności nerek (klirens kreatyniny < 20 ml/min); • zaburzenia układu krwiotwórczego, zaburzenia czynności szpiku kostnego (leukopenia, małopłytkowość, niedokrwistość); • niedobory odporności; • ciężkie ostre lub przewlekłe zakażenia, takie jak gruźlica i zakażenie wirusem HIV; • nadużywanie alkoholu; • owrzodzenie jamy ustnej i rozpoznana czynna choroba wrzodowa żołądka lub dwunastnicy; • ciąża i okres karmienia piersią; • świeże rany chirurgiczne. <p>Podczas leczenia metotreksatem nie wolno stosować szczepień żywymi szczepionkami.</p>
<p>Specjalne ostrzeżenia i środki ostrożności dotyczące stosowania</p>	<p>Metotreksat może być podawany jedynie pod nadzorem lekarza specjalisty z doświadczeniem w prowadzeniu chemioterapii przeciwnowotworowej oraz leczenia immunosupresyjnego.</p> <p>Lekarz prowadzący może zapisać na receptce wyznaczony dzień przyjmowania produktu leczniczego. Pacjentów należy poinformować o znaczeniu przyjmowania produktu leczniczego raz na tydzień, a także o korzyściach z leczenia metotreksatem i możliwym ryzyku (w tym o wczesnych objawach działania toksycznego). Należy ich poinformować o konieczności natychmiastowego skonsultowania się z lekarzem w razie wystąpienia objawów zatrucia oraz o konieczności dalszego ich monitorowania (w tym poddawania się regularnym badaniom laboratoryjnym).</p> <p>Pacjenci z zaburzeniami czynności nerek mogą otrzymywać metotreksat przy zachowaniu szczególnej ostrożności i w małej dawce ze względu na</p>

opóźnioną eliminację leku u tych pacjentów.

Metotreksat należy stosować ze szczególną ostrożnością u pacjentów:

- ze zmniejszonymi wartościami parametrów hematologicznych (zwłaszcza, gdy wcześniej poddani zostali radioterapii lub otrzymywali inne cytostatyki);
- z cukrzycą typu I (insulinozależną);
- z zaburzeniami czynności płuc;
- z wrzodem trawiennym;
- z wrzodziejącym zapaleniem okrężnicy;
- z wrzodziejącym zapaleniem jamy ustnej;
- z biegunką;
- u dzieci;
- u osób w podeszłym wieku. U tych pacjentów należy szczególnie zwracać uwagę na wczesne objawy toksyczności.

Zaleca się szczególną ostrożność w przypadku nieaktywnego, przewlekłego zakażenia (tj. półpasiec, gruźlica, zapalenie wątroby typu B lub C) ze względu na możliwość uaktywnienia choroby.

Istnieje ryzyko zaostrzenia zmian łuszczycowych w wyniku napromieniowania światłem UV podczas leczenia metotreksatem.

U pacjentów onkologicznych otrzymujących metotreksat notowano przypadki encefalopatii lub leukoencefalopatii. Nie można wykluczyć jej wystąpienia w przypadku stosowania metotreksatu w innych niż onkologiczne wskazaniach.

Zaburzenia prowadzące do odwodnienia (tj. wymioty, biegunka, zapalenie błony śluzowej jamy ustnej) mogą spowodować zwiększenie stężenia metotreksatu we krwi i nasilić w ten sposób jego działanie toksyczne. W takim przypadku należy przerwać podawanie metotreksatu do czasu ustąpienia objawów.

U pacjentów z patologiczną kumulacją płynu w jamach ciała („trzeciej przestrzeni”), tj. wysięk opłucnowy lub wodobrzusze, osoczowy okres półtrwania metotreksatu w fazie eliminacji jest wydłużony. W razie potrzeby przed rozpoczęciem leczenia należy zastosować drenaż lub leczenie należy przerwać.

Objawy toksycznego działania na układ pokarmowy, manifestujące się początkowo zapaleniem jamy ustnej, stanowią wskazanie do przerwania leczenia. Kontynuacja leczenia stwarza ryzyko krwotocznego zapalenia jelit i zgonu z powodu ich perforacji.

Metotreksat może mieć działanie genotoksyczne. Przed podaniem produktu leczniczego należy wykluczyć ciążę. Metotreksat wpływa na spermatogenezę i rozwój komórki jajowej, co może spowodować zmniejszenie płodności, zmniejszenie liczby plemników w nasieniu, zaburzenia miesiączkowania, brak miesiączki. Działanie to przemija po przerwaniu terapii. Ponadto metotreksat działa toksycznie na zarodek i powoduje wady płodu oraz może spowodować poronienie. Podczas leczenia metotreksatem i przez co najmniej 6 miesięcy po jego zakończeniu pacjenci i ich partnerzy seksualni powinni stosować skuteczne metody zapobiegania ciąży. Mężczyznom leczonym metotreksatem nie zaleca się poczęcia dziecka w czasie leczenia i przez co najmniej 6 miesięcy po jego zakończeniu. Ze względu na to, że metotreksat może spowodować ciężkie i nieodwracalne zaburzenia spermatogenezy, przed rozpoczęciem leczenia mężczyźni powinni uzyskać poradę dotyczącą możliwości przechowania nasienia.

Metotreksat należy stosować ze szczególną ostrożnością (jeśli w ogóle) u pacjentów z istniejącą obecnie lub występującą w przeszłości ciężką chorobą wątroby, zwłaszcza poalkoholową.

W literaturze opisano przypadki postaci płucnej reumatoidalnego zapalenia stawów. U pacjentów z reumatoidalnym zapaleniem stawów lekarz powinien zwrócić szczególną uwagę na możliwość indukowania przez metotreksat działań niepożądanych w układzie oddechowym. Pacjentom należy zalecić, by wystąpienie kaszlu lub duszności zgłaszali natychmiast lekarzowi.

Podczas leczenia możliwe jest wytrącanie się metotreksatu lub jego metabolitów w kanalikach nerkowych. Zapobiegawczo zaleca się podawanie znacznych ilości płynów oraz alkalizację moczu do pH 6,5-7,0, co można uzyskać podając pacjentowi doustnie lub dożylnie wodorowęglan sodu (5 tabletek x 625 mg co trzy godziny) lub acetazolamid (doustnie 500 mg cztery razy na dobę).

Podczas stosowania produktu Methotrexat-Ebewe konieczne jest przestrzeganie zasad dotyczących postępowania z substancjami cytotoksycznymi.

Dzieci i młodzież

Nie zaleca się stosowania metotreksatu u dzieci w wieku poniżej 3 lat ze względu na niedostateczne dane dotyczące skuteczności i bezpieczeństwa stosowania w tej grupie wiekowej.

Zalecane badania i środki bezpieczeństwa

Przed rozpoczęciem leczenia metotreksatem lub przed ponownym zastosowaniem po okresie przerwy:

- pełna morfologia krwi z rozmazem i oznaczeniem liczby płytek krwi;
- aktywność enzymów wątrobowych;
- stężenie bilirubiny i albuminy w surowicy;
- zdjęcie rentgenowskie klatki piersiowej;
- badania czynności nerek.

Jeżeli jest to wskazane klinicznie, należy wykluczyć gruźlicę i zapalenie wątroby. Podczas leczenia (co najmniej raz w miesiącu przez pierwszy 6 miesięcy, następnie co 3 miesiące); podczas zwiększania dawki należy rozważyć konieczność częstszego wykonywania badań kontrolnych:

- 1. badanie jamy ustnej i gardła w celu wykluczenia zmian na błonach śluzowych;**
- 2. pełna morfologia krwi z rozmazem i oceną liczby płytek.**

Wywołane działaniem metotreksatu zahamowanie czynności krwiotwórczej szpiku kostnego może wystąpić nagle, nawet po zastosowaniu pozornie bezpiecznych dawek. Każde istotne zmniejszenie liczby leukocytów lub płytek krwi wymaga natychmiastowego przerwania leczenia i wdrożenia odpowiedniego leczenia wspomagającego. Pacjentom należy zalecić zgłaszanie wszystkich objawów wskazujących na rozwijające się zakażenie. Pacjenci, którzy jednocześnie otrzymują inne leki o działaniu toksycznym na szpik kostny (np. leflunomid) wymagają ścisłego monitorowania parametrów morfologii krwi i liczby płytek krwi.

3. badania czynności wątroby

Należy zwrócić szczególną uwagę na objawy wskazujące na uszkodzenie wątroby. Jeśli przed rozpoczęciem lub podczas terapii metotreksatem stwierdzi się nieprawidłowe wyniki badań czynności wątroby we krwi lub w materiale z biopsji, leczenia nie należy rozpoczynać lub należy je natychmiast przerwać. Zaburzenia takie powinny ustąpić w ciągu dwóch tygodni; wtedy można ponownie podjąć leczenie. Decyzja o wznowieniu leczenia należy do lekarza. U 13–20% pacjentów stwierdza się przemijające, dwu- do trzykrotne zwiększenie aktywności aminotransferaz w stosunku do górnej granicy wartości uznanych za prawidłowe. W razie utrzymującej się zwiększonej aktywności enzymów wątrobowych należy rozważyć zmniejszenie dawki metotreksatu lub przerwanie leczenia. Ze względu na możliwość uszkodzenia wątroby, podczas leczenia metotreksatem nie należy stosować innych leków działających hepatotoksycznie, chyba że jest to bezwzględnie konieczne. Należy zaniechać lub znacznie ograniczyć spożywanie alkoholu. Należy ściśle kontrolować aktywność enzymów wątrobowych u pacjentów jednocześnie przyjmujących inne produkty lecznicze o działaniu hepatotoksycznym (np. leflunomid). Dotyczy to również jednoczesnego stosowania produktów leczniczych o toksycznym działaniu na szpik kostny. W chorobach reumatoidalnych nie dowiedziono przydatności biopsji wątroby do monitorowania działania hepatotoksycznego metotreksatu. W przypadku dłuższego leczenia metotreksatem ciężkich postaci łuszczycy należy wykonać biopsję wątroby w celu określenia możliwego działania hepatotoksycznego.

Dowodzono przydatności odróżnienia pacjentów bez czynników ryzyka hepatotoksyczności od pacjentów z takimi czynnikami ryzyka.

a) Pacjenci bez czynników ryzyka

Zgodnie z aktualnymi standardami medycznymi, biopsja wątroby nie jest konieczna przed uzyskaniem dawek skumulowanych wynoszących 1,0 do 1,5 g.

b) Pacjenci z czynnikami ryzyka

Główne kryteria:

- uzależnienie od alkoholu w wywiadzie
- utrzymujące się zwiększenie aktywności enzymów wątrobowych
- choroba wątroby w wywiadzie, w tym przewlekłe zapalenie wątroby typu B lub C
- obciążony wywiad rodzinny w kierunku dziedzicznych zaburzeń wątroby

Wtórne kryteria (o możliwym mniejszym znaczeniu):

- cukrzyca
- otyłość
- wcześniejsza ekspozycja na leki lub substancje chemiczne o toksycznym działaniu na wątrobę

U tych pacjentów zaleca się wykonanie biopsji na początku leczenia metotreksatem lub wkrótce potem. Niewielki odsetek pacjentów przerywa leczenie z różnych przyczyn po 2-4 miesiącach, dlatego pierwszą biopsję można opóźnić do czasu zakończenia tej wstępnej fazy. Biopsję należy wykonać, gdy planowane jest dłuższe leczenie. Powtarzane biopsje wątroby są zalecane po uzyskaniu dawki skumulowanej 1,0 do 1,5 g. Biopsja wątroby nie jest konieczna u pacjentów:

- w podeszłym wieku
- z ostrą chorobą
- z przeciwwskazaniami do wykonania biopsji (np. niestabilnych krążeniowo, z zaburzeniami krzepnięcia)
- ze złym rokowaniem

Częstsze kontrole mogą być konieczne:

- na początku leczenia
- po zwiększeniu dawki metotreksatu
- w sytuacjach zwiększonego ryzyka podwyższonego stężenia metotreksatu we krwi (tj. odwodnienie, zaburzenia czynności nerek, podawanie dodatkowych leków lub zwiększenie dawki innych leków jednocześnie stosowanych, np. niesteroidowych leków przeciwzapalnych).

4. czynność nerek należy kontrolować w oparciu o wyniki badań czynności nerek i wyniki badania ogólnego moczu.

Metotreksat jest wydalany głównie przez nerki, dlatego w przypadku zaburzeń ich czynności można spodziewać się zwiększonego stężenia metotreksatu w surowicy, co może prowadzić do ciężkich reakcji niepożądanych. Podejrzenie zaburzeń czynności nerek (np. u pacjentów w podeszłym wieku) wymaga częstszego badania, zwłaszcza wtedy, gdy jednocześnie z metotreksatem stosowane są inne produkty lecznicze, które wpływają na jego wydalanie, powodują uszkodzenie nerek (np. niesteroidowe leki przeciwzapalne) lub mogą szkodliwie działać na układ krwiotwórczy. Również odwodnienie może zwiększać działanie toksyczne metotreksatu.

5. układ oddechowy.

Badanie pacjentów pod kątem możliwych zaburzeń czynności płuc i w razie konieczności badania czynności płuc. Objawy płucne wymagają szyb-

	<p>kiej diagnostyki i zaprzestania terapii metotreksatem. Objawy płucne (zwłaszcza suchy, nieproduktywny kaszel) lub niespecyficzne zapalenie tkanki płucnej wywołane przez metotreksat mogą wskazywać na potencjalnie groźne zmiany i wymagają przerwania leczenia oraz przeprowadzenia dokładnych badań. Wprawdzie obraz kliniczny może być różny, ale do typowych objawów choroby płuc wywołanej przez metotreksat należą gorączka, kaszel, duszność, hipoksemia i nacieki widoczne w badaniu radiologicznym klatki piersiowej. Należy wykluczyć podłoże zapalne.</p> <p>6. Ze względu na działanie na układ odpornościowy metotreksat może osłabiać odpowiedź na szczepienie i zaburzać wyniki badań immunologicznych. Szczególną ostrożność należy zachować w przypadku nieaktywnych, przewlekłych zakażeń (tj. półpasiec, gruźlica, zapalenie wątroby typu B lub C) ze względu na możliwość uczynnienia choroby.</p>
<p>Wpływ na płodność, ciążę i laktację</p>	<p>Ciąża</p> <p>Ze względu na działanie teratogenne stosowanie metotreksatu u kobiet w ciąży jest przeciwwskazane. W badaniach na zwierzętach wykazano toksyczny wpływ metotreksatu na reprodukcję, zwłaszcza podczas pierwszego trymestru.</p> <p>Metotreksat wykazuje działanie teratogenne u ludzi. Donoszono o występowaniu obumarcia i (lub) wad wrodzonych płodów. Narażenie niewielkiej liczby kobiet w ciąży (n = 42) na działanie metotreksatu związane było ze zwiększeniem częstości (1:14) wad rozwojowych (czaszki, układu krążenia i kończyn). Jeżeli podawanie metotreksatu zostało przerwane przed zapłodnieniem, obserwowano prawidłowy przebieg ciąży.</p> <p>Przed rozpoczęciem leczenia u kobiet w wieku rozrodczym trzeba wykluczyć ciążę, stosując wiarygodne metody, np. wykonać test ciążowy. Kobiętom nie wolno zachodzić w ciążę podczas leczenia metotreksatem. Pacjenci w wieku rozrodczym (kobiety i mężczyźni) muszą stosować skuteczną antykoncepcję w trakcie leczenia produktem leczniczym Methotrexat-Ebewe i przynajmniej przez 6 miesięcy po zakończeniu leczenia. Jeśli mimo wszystko kobieta zajdzie w ciążę w tym czasie, powinna zasięgnąć porady lekarza dotyczącej związanego z leczeniem ryzyka uszkodzenia płodu. Jeśli metotreksat jest stosowany w okresie ciąży z powodu choroby nowotworowej, konieczna jest ocena korzyści z leczenia wobec ryzyka dla rozwoju płodu.</p> <p>Karmienie piersią</p> <p>Metotreksat przenika do mleka kobiecego i może działać szkodliwie na karmione niemowlę, dlatego stosowanie produktu leczniczego w czasie karmienia piersią jest przeciwwskazane. Jeśli stosowanie metotreksatu w okresie laktacji jest konieczne, przed rozpoczęciem leczenia należy przerwać karmienie piersią.</p> <p>Płodność</p> <p>Ponieważ metotreksat może działać genotoksycznie, wszystkie kobiety, które planują ciążę, powinny skorzystać z poradnictwa genetycznego jeszcze przed rozpoczęciem leczenia. Mężczyźni powinni zasięgnąć porady na temat możliwości przechowania nasienia przed rozpoczęciem terapii</p>
<p>Interakcje z innymi produktami leczniczymi i inne rodzaje interakcji</p>	<p>Wiele produktów leczniczych wchodzi w interakcje (zwłaszcza farmakokinetyczne) z metotreksatem.</p> <p>Regularne spożywanie alkoholu lub przyjmowanie produktów leczniczych o działaniu toksycznym na wątrobę zwiększa ryzyko hepatotoksycznego działania metotreksatu. Należy ściśle kontrolować stan pacjentów, którzy muszą przyjmować podczas leczenia metotreksatem produkty lecznicze o działaniu hepatotoksycznym (tj. azatiopryna, leflunomid, sulfasalazyna i retinoidy) ze względu na możliwość nasilenia działania hepatotoksycznego. Podczas leczenia produktem Methotrexat-Ebewe należy unikać spożywania alkoholu.</p> <p>Metotreksat działa immunosupresyjnie i dlatego należy spodziewać się braku lub osłabienia odpowiedzi na szczepienia wykonywane w czasie terapii. Ponadto stosowanie żywych szczepionek u pacjentów otrzymujących metotreksat może powodować wystąpienie ciężkich odczynów poszczepiennych.</p> <p>Metotreksat może być wypierany z wiązań z białkami przez takie leki, jak salicylany, sulfonamidy, fenylobutazon, fenytoina, leki uspokajające, doustne środki antykoncepcyjne, tetracykliny, chloramfenikol, sulfazol, doksorubicyna, cyklofosfamid, kwas paraaminobenzoowy, doustne leki przeciwcukrzycowe, leki moczopędne i barbiturany. Zwiększone stężenie niezwiązanego metotreksatu w osoczu może prowadzić do nasilenia toksyczności.</p>

Penicyliny mogą w pojedynczych przypadkach zmniejszać klirens nerkowy metotreksatu, powodując w ten sposób zwiększenie jego stężenia w surowicy i toksyczne działanie na układ krwiotwórczy i pokarmowy.

Doustne antybiotyki, takie jak tetracykliny, chloramfenikol oraz niewchłanialne antybiotyki o szerokim zakresie działania, mogą ograniczać jelitowe wchłanianie metotreksatu lub zaburzać krążenie jelitowo-wątrobowe przez niszczenie flory bakteryjnej jelit lub hamowanie aktywności metabolicznej bakterii.

Niesteroidowe leki przeciwzapalne mogą zaburzać klirens nerkowy metotreksatu i prowadzić do wystąpienia objawów toksyczności. U pacjentów otrzymujących małe dawki metotreksatu (zwłaszcza u pacjentów z zaburzeniami czynności nerek) należy brać pod uwagę ryzyko interakcji z niesteroidowymi lekami przeciwzapalnymi (NLPZ). Jeśli leczenie skojarzone jest konieczne, należy kontrolować morfologię krwi i czynność nerek. Należy zachować ostrożność, gdy metotreksat i NLPZ podawane są w ciągu 24 godzin ze względu na możliwość zwiększenia stężenia metotreksatu i jego toksyczności.

Podczas jednoczesnego stosowania metotreksatu i innych przeciwreumatycznych produktów leczniczych (np. soli złota, penicylaminy, hydroksychlorochiny, sulfasalazyny, azatiopryny, cyklosporyny) na ogół nie należy spodziewać się nasilenia działań toksycznych metotreksatu.

Metotreksat jest czynnie wydalany przez nerki. Konkurencja z innymi lekami wydalanyymi przy udziale tego samego mechanizmu może powodować zwiększenie stężenia metotreksatu w surowicy. Alkohol, fenytoina, środki uspokajające, doustne środki antykoncepcyjne i penicyliny mogą zmniejszać klirens nerkowy metotreksatu, powodując zwiększenie stężenia leku w surowicy i nasilenie toksyczności wobec układu krwiotwórczego i pokarmowego.

Wprawdzie jednoczesne stosowanie metotreksatu i sulfasalazyny może nasilić działanie metotreksatu i spowodować w ten sposób zwiększenie działań niepożądanych w wyniku hamowania syntezy kwasu foliowego przez sulfasalazynę, ale działania takie notowano u pojedynczych pacjentów jedynie w kilku badaniach.

Metotreksat może zmniejszać klirens teofiliny. Z tego względu podczas jednoczesnego podawania obu leków należy regularnie kontrolować stężenie teofiliny we krwi. Jednoczesne stosowanie metotreksatu i omeprazolu powodowało opóźnienie nerkowej eliminacji metotreksatu. W jednym przypadku skojarzone stosowanie metotreksatu i pantoprazolu spowodowało zahamowanie nerkowego wydalania jednego z metabolitów metotreksatu – (7-hydroksymetotreksatu) oraz bóle mięśni i dreszcze.

Podczas leczenia metotreksatem należy unikać spożywania nadmiernej ilości napojów zawierających kofeinę lub teofilinę (kawy, napojów zawierających kofeinę, czarnej herbaty), ponieważ skuteczność metotreksatu może być zmniejszona na skutek możliwej interakcji metotreksatu i metyloksantyn na poziomie receptorów adenozytowych.

Metotreksat może zwiększyć biodostępność merkaptopuryn, prawdopodobnie na skutek zahamowania ich metabolizmu.

Alkaloidy *Vinca* mogą zwiększać wewnątrzkomórkowe stężenie metotreksatu i poliglutaminianów metotreksatu.

Należy unikać jednoczesnego stosowania metotreksatu i leków o działaniu nefrotoksycznym i hepatotoksycznym (z alkoholem włącznie).

Stężenie metotreksatu w surowicy może zwiększyć się pod wpływem etretynatu. Zgłaszano również występowanie ciężkiego zapalenia wątroby na skutek jednoczesnego stosowania metotreksatu z etretynatem.

Probenecyd i związki będące słabymi kwasami mogą zmniejszać wydalanie metotreksatu, co może powodować zwiększenie ekspozycji na lek. Podczas jednoczesnego stosowania z probenecydem dawkę metotreksatu należy zmniejszyć.

Preparaty wielowitaminowe lub doustne preparaty żelaza zawierające kwas foliowy mogą zmieniać skuteczność metotreksatu.

Wcześniejsze lub jednoczesne podawanie leków, które mogą mieć niekorzystne działanie na szpik kostny lub powodować niedobór kwasu foliowego (tj. sulfonamidy, trymetoprym z sulfametoksazolem), może zwiększyć toksyczność metotreksatu. Zaleca się ostrożność podczas stosowania metotreksatu u pacjentów ze współistniejącym niedoborem kwasu foliowego.

Jednoczesne stosowanie metotreksatu i kwasu folinowego może zmniejszyć skuteczność leczenia. Jednoczesne podawanie innych antagonistów kwasu foliowego, takich jak trymetoprym z sulfametoksazolem, rzadko powodowało wystąpienie ostrej pancytopenii.

Z uwagi na możliwy wpływ na układ odpornościowy, metotreksat może osłabić skuteczność szczepień i powodować fałszywe wyniki badań oceniających odpowiedź immunologiczną (zabiegów immunologicznych rejestrujących reakcję immunologiczną). Podczas leczenia metotreksatem nie

	należy szczepić pacjenta żywymi szczepionkami.
Wpływ na zdolność prowadzenia pojazdów i obsługiwanie maszyn	Metotreksat wywiera niewielki lub umiarkowany wpływ na zdolność prowadzenia pojazdów i obsługiwanie maszyn. Ponieważ mogą wystąpić objawy niepożądanego działania na ośrodkowy układ nerwowy, takie jak uczucie zmęczenia, zawroty głowy i senność, w zależności od indywidualnej wrażliwości pacjenta, zdolność prowadzenia pojazdów i obsługiwanie maszyn może być zaburzona. Dotyczy to zwłaszcza picia alkoholu w trakcie leczenia metotreksatem.
Specjalne środki dotyczące usuwania i przygotowywania produktu leczniczego do stosowania	Podczas stosowania produktu Methotrexat-Ebewe konieczne jest przestrzeganie zasad dotyczących postępowania z substancjami cytotoksycznymi.

3.5.1. Obecny sposób finansowania

Metotreksat jest refundowany lub objęty ryczałtem zgodnie z zapisami Obwieszczeniem Ministra Zdrowia w sprawie wykazu refundowanych leków, środków spożywczych specjalnego przeznaczenia żywieniowego oraz wyrobów medycznych, z dnia 26 sierpnia 2015 roku (MZ 26/08/2015).

Szczegóły dotyczące statusu refundacyjnego komparatora przedstawiono w rozdziale 3.6.

3.6. Status refundacyjny komparatorów ustekinumabu refundowanych w warunkach polskich.

Tabela 16. Refundowane komparatory ustekinumabu dostępne w Polsce (MZ 26/08/2015).

Substancja czynna	Nazwa, postać i dawka leku	Grupa limitowa	Urzędowa cena zbytu	Cena hurtowa brutto	Wysokość limitu finansowania	Oznaczenie załącznika zawierającego zakres wskazań objętych refundacją (wg ICD-10)	Poziom odpłatności	Wysokość dopłaty świadczeniobiorcy
<i>Betamethasonum</i>	Celestone, roztwór do wstrzykiwań, 4 mg/ml, 1 amp.a 1 ml	81.1, Kortykosteroidy do stosowania ogólnego - glikokortykoidy do podawania pozajelitowego	4,05	5,68	4,37	We wszystkich zarejestrowanych wskazaniach na dzień wydania decyzji	ryczałt	4,51
<i>Ciclosporinum</i>	Cyclaid, kaps. miękkie, 25 mg, 50 kaps.	137.1, Leki przeciwnowotworowe i immunomodulujące – leki immunosupresyjne – inhibitory kalcyneuryny - cyklosporyna do stosowania doustnego – stałe postacie farmaceutyczne	54,00	67,18	67,06	We wszystkich zarejestrowanych wskazaniach na dzień wydania decyzji	ryczałt	3,32
<i>Ciclosporinum</i>	Cyclaid, kaps. miękkie, 50 mg, 50 kaps	137.1, Leki przeciwnowotworowe i immunomodulujące – leki immunosupresyjne – inhibitory kalcyneuryny - cyklosporyna do stosowania doustnego – stałe postacie farmaceutyczne	113,94	134,12	134,12	We wszystkich zarejestrowanych wskazaniach na dzień wydania decyzji	ryczałt	3,20

Substancja czynna	Nazwa, postać i dawka leku	Grupa limitowa	Urzędowa cena zbytu	Cena hurtowa brutto	Wysokość limitu finansowania	Oznaczenie załącznika zawierającego zakres wskazań objętych refundacją (wg ICD-10)	Poziom odpłatności	Wysokość dopłaty świadczeniobiorcy
<i>Ciclosporinum</i>	Cyclaid, kaps. miękkie, 100 mg, 50 kaps	137.1, Leki przeciwnowotworowe i immunomodulujące – leki immunosupresyjne – inhibitory kalcyneuryny - cyklosporyna do stosowania doustnego – stałe postacie farmaceutyczne	238,68	269,09	268,24	We wszystkich zarejestrowanych wskazaniach na dzień wydania decyzji	ryczałt	4,05
<i>Ciclosporinum</i>	Equoral, kaps. elastyczne, 25 mg, 50 kaps. (5 blist.po 10 szt.)	137.1, Leki przeciwnowotworowe i immunomodulujące – leki immunosupresyjne – inhibitory kalcyneuryny - cyklosporyna do stosowania doustnego – stałe postacie farmaceutyczne	54,00	67,18	67,06	We wszystkich zarejestrowanych wskazaniach na dzień wydania decyzji	ryczałt	3,32
<i>Ciclosporinum</i>	Equoral, kaps. elastyczne, 50 mg, 50 kaps. (5 blist.po 10 szt.)	137.1, Leki przeciwnowotworowe i immunomodulujące – leki immunosupresyjne – inhibitory kalcyneuryny - cyklosporyna do stosowania doustnego – stałe postacie farmaceutyczne	113,94	134,12	134,12	We wszystkich zarejestrowanych wskazaniach na dzień wydania decyzji	ryczałt	3,20

Substancja czynna	Nazwa, postać i dawka leku	Grupa limitowa	Urzędowa cena zbytu	Cena hurtowa brutto	Wysokość limitu finansowania	Oznaczenie załącznika zawierającego zakres wskazań objętych refundacją (wg ICD-10)	Poziom odpłatności	Wysokość dopłaty świadczeniobiorcy
<i>Ciclosporinum</i>	Equoral, kaps. elastyczne, 100 mg, 50 kaps. (5 blist.po 10 szt.)	137.1, Leki przeciwnowotworowe i immunomodulujące – leki immunosupresyjne – inhibitory kalcyneuryny - cyklosporyna do stosowania doustnego – stałe postacie farmaceutyczne	238,68	269,09	268,24	We wszystkich zarejestrowanych wskazaniach na dzień wydania decyzji	ryczałt	4,05
<i>Ciclosporinum</i>	Equoral, roztwór doustny, 100 mg/ml, 50 ml	137.1, Leki przeciwnowotworowe i immunomodulujące – leki immunosupresyjne – inhibitory kalcyneuryny - cyklosporyna do stosowania doustnego – stałe postacie farmaceutyczne	277,61	311,28	311,28	We wszystkich zarejestrowanych wskazaniach na dzień wydania decyzji	ryczałt	3,20
<i>Ciclosporinum</i>	Sandimmun Neoral, kaps. elastyczne, 25 mg, 50 kaps.	137.1, Leki przeciwnowotworowe i immunomodulujące – leki immunosupresyjne – inhibitory kalcyneuryny - cyklosporyna do stosowania doustnego – stałe postacie farmaceutyczne	101,12	116,65	67,06	We wszystkich zarejestrowanych wskazaniach na dzień wydania decyzji	ryczałt	52,79

Substancja czynna	Nazwa, postać i dawka leku	Grupa limitowa	Urzędowa cena zbytu	Cena hurtowa brutto	Wysokość limitu finansowania	Oznaczenie załącznika zawierającego zakres wskazań objętych refundacją (wg ICD-10)	Poziom odpłatności	Wysokość dopłaty świadczeniobiorcy
<i>Ciclosporinum</i>	Sandimmun Neoral, kaps. elastyczne, 50 mg, 50 kaps	137.1, Leki przeciwnowotworowe i immunomodulujące – leki immunosupresyjne – inhibitory kalcyneuryny - cyklosporyna do stosowania doustnego – stałe postacie farmaceutyczne	171,43	194,48	134,12	We wszystkich zarejestrowanych wskazaniach na dzień wydania decyzji	ryczałt	63,56
<i>Ciclosporinum</i>	Sandimmun Neoral, kaps. elastyczne, 100 mg, 50 kaps.	137.1, Leki przeciwnowotworowe i immunomodulujące – leki immunosupresyjne – inhibitory kalcyneuryny - cyklosporyna do stosowania doustnego – stałe postacie farmaceutyczne	343,44	379,09	268,24	We wszystkich zarejestrowanych wskazaniach na dzień wydania decyzji	ryczałt	114,05
<i>Ciclosporinum</i>	Sandimmun Neoral, roztwór doustny, 100 mg/ml, 50 ml	137.1, Leki przeciwnowotworowe i immunomodulujące – leki immunosupresyjne – inhibitory kalcyneuryny - cyklosporyna do stosowania doustnego – stałe postacie farmaceutyczne	362,66	400,58	311,28	We wszystkich zarejestrowanych wskazaniach na dzień wydania decyzji	ryczałt	92,50

Substancja czynna	Nazwa, postać i dawka leku	Grupa limitowa	Urzędowa cena zbytu	Cena hurtowa brutto	Wysokość limitu finansowania	Oznaczenie załącznika zawierającego zakres wskazań objętych refundacją (wg ICD-10)	Poziom odpłatności	Wysokość dopłaty świadczeniobiorcy
<i>Ciclosporinum</i>	Sandimmun Neoral, kaps. elastyczne, 10 mg, 60 kaps.	137.1, Leki przeciwnowotworowe i immunomodulujące – leki immunosupresyjne – inhibitory kalcyneuryny - cyklosporyna do stosowania doustnego – stałe postacie farmaceutyczne	46,72	55,87	32,19	We wszystkich zarejestrowanych wskazaniach na dzień wydania decyzji	ryczałt	26,88
<i>Ciclosporinum</i>	Sandimmun , koncentrat do sporządzenia roztworu do infuzji, 50 mg/ml, 10 amp.a 1 ml	1007.0, Ciclosporinum	118,80	124,74	124,74	C.10.	bezpłatne	0 zł
<i>Hydrocortisonum</i>	Hydrocortisonum AFP, krem, 10 mg/g, 15 g	55.0, Kortykosteroidy do stosowania na skórę - o słabej i średniej sile działania	3,02	4,29	3,73	We wszystkich zarejestrowanych wskazaniach na dzień wydania decyzji	50%	2,43
<i>Hydrocortisonum</i>	Laticort 0,1%, płyn na skórę, 1 mg/ml, 20 ml	55.0, Kortykosteroidy do stosowania na skórę - o słabej i średniej sile działania	4,62	6,33	4,98	We wszystkich zarejestrowanych wskazaniach na dzień wydania decyzji	50%	3,84
<i>Infliximabum</i>	Inflixtra, proszek do sporządzenia koncentratu roztworu do infuzji, 100 mg, 1 fiol.	1050.3, blokery TNF - infliksimab	1 584,36	1 663,58	1 508,22	B.35.; B.33.; B.36.; B.32.; B.55.	bezpłatne	0 zł

Substancja czynna	Nazwa, postać i dawka leku	Grupa limitowa	Urzędowa cena zbytu	Cena hurtowa brutto	Wysokość limitu finansowania	Oznaczenie załącznika zawierającego zakres wskazań objętych refundacją (wg ICD-10)	Poziom odpłatności	Wysokość dopłaty świadczeniobiorcy
<i>Infliximabum</i>	Remicade, proszek do sporządzania koncentratu do sporządzania roztworu do infuzji, 0,1 g, 1 fiol.a 20 ml	1050.3, blokery TNF - infliksimab	2 113,80	2 219,49	1 508,22	B.35.; B.33.; B.36.; B.32.; B.55.	bezpłatne	0 zł
<i>Infliximabum</i>	Remsima, proszek do sporządzania koncentratu roztworu do infuzji, 100 mg, 1 fiol.	1050.3, blokery TNF - infliksimab	1 436,40	1 508,22	1 508,22	B.35.; B.33.; B.36.; B.32.; B.55.; B.47.	bezpłatne	0 zł
<i>Methotrexatum</i>	Ebetrexat, roztwór do wstrzykiwań w ampułkostrzykawce, 20 mg/ml, 1 amp.-strz. (0,375 ml)	120.2, Leki przeciwnowotworowe i immunomodulujące – inne immunosupresanty – metotreksat do stosowania podskórnego	20,13	26,81	26,81	We wszystkich zarejestrowanych wskazaniach na dzień wydania decyzji	ryczałt	3,20
<i>Methotrexatum</i>	Ebetrexat, roztwór do wstrzykiwań w ampułkostrzykawce, 20 mg/ml, 4 amp.-strz. (0,375 ml)	120.2, Leki przeciwnowotworowe i immunomodulujące – inne immunosupresanty – metotreksat do stosowania podskórnego	80,63	97,39	97,39	We wszystkich zarejestrowanych wskazaniach na dzień wydania decyzji	ryczałt	3,20
<i>Methotrexatum</i>	Ebetrexat, roztwór do wstrzykiwań w ampułkostrzykawce, 20 mg/ml, 1 amp.-strz. (0,5 ml)	120.2, Leki przeciwnowotworowe i immunomodulujące – inne immunosupresanty – metotreksat do stosowania podskórnego	26,89	34,96	34,96	We wszystkich zarejestrowanych wskazaniach na dzień wydania decyzji	ryczałt	3,20

Substancja czynna	Nazwa, postać i dawka leku	Grupa limitowa	Urzędowa cena zbytu	Cena hurtowa brutto	Wysokość limitu finansowania	Oznaczenie załącznika zawierającego zakres wskazań objętych refundacją (wg ICD-10)	Poziom odpłatności	Wysokość dopłaty świadczeniobiorcy
<i>Methotrexatum</i>	Ebetrexat, roztwór do wstrzykiwań w ampułkostrzykawce, 20 mg/ml, 4 amp.-strz. (0,5 ml)	120.2, Leki przeciwnowotworowe i immunomodulujące – inne immunosupresanty – metotreksat do stosowania podskórnego	107,51	127,03	127,03	We wszystkich zarejestrowanych wskazaniach na dzień wydania decyzji	ryczałt	3,20
<i>Methotrexatum</i>	Ebetrexat, roztwór do wstrzykiwań w ampułkostrzykawce, 20 mg/ml, 1 amp.-strz. (0,75 ml)	120.2, Leki przeciwnowotworowe i immunomodulujące – inne immunosupresanty – metotreksat do stosowania podskórnego	40,33	51,08	51,08	We wszystkich zarejestrowanych wskazaniach na dzień wydania decyzji	ryczałt	3,20
<i>Methotrexatum</i>	Ebetrexat, roztwór do wstrzykiwań w ampułkostrzykawce, 20 mg/ml, 4 amp.-strz. (0,75 ml)	120.2, Leki przeciwnowotworowe i immunomodulujące – inne immunosupresanty – metotreksat do stosowania podskórnego	161,28	186,07	186,07	We wszystkich zarejestrowanych wskazaniach na dzień wydania decyzji	ryczałt	3,20
<i>Methotrexatum</i>	Ebetrexat, roztwór do wstrzykiwań w ampułkostrzykawce, 20 mg/ml, 1 amp.-strz. (1 ml)	120.2, Leki przeciwnowotworowe i immunomodulujące – inne immunosupresanty - metotreksat do stosowania podskórnego	53,77	66,60	66,60	We wszystkich zarejestrowanych wskazaniach na dzień wydania decyzji	ryczałt	3,20

Substancja czynna	Nazwa, postać i dawka leku	Grupa limitowa	Urzędowa cena zbytu	Cena hurtowa brutto	Wysokość limitu finansowania	Oznaczenie załącznika zawierającego zakres wskazań objętych refundacją (wg ICD-10)	Poziom odpłatności	Wysokość dopłaty świadczeniobiorcy
<i>Methotrexatum</i>	Ebetrexat, roztwór do wstrzykiwań w ampułkostrzykawce, 20 mg/ml, 4 amp.-strz. (1 ml)	120.2, Leki przeciwnowotworowe i immunomodulujące – inne immunosupresanty - metotreksat do stosowania podskórnego	215,04	243,92	243,92	We wszystkich zarejestrowanych wskazaniach na dzień wydania decyzji	ryczałt	3,41
<i>Methotrexatum</i>	Ebetrexat, roztwór do wstrzykiwań w ampułkostrzykawce, 20 mg/ml, 1 amp.-strz. (1,25 ml)	120.2, Leki przeciwnowotworowe i immunomodulujące – inne immunosupresanty – metotreksat do stosowania podskórnego	67,23	82,13	82,13	We wszystkich zarejestrowanych wskazaniach na dzień wydania decyzji	ryczałt	3,20
<i>Methotrexatum</i>	Ebetrexat, roztwór do wstrzykiwań w ampułkostrzykawce, 20 mg/ml, 4 amp.-strz. (1,25 ml)	120.2, Leki przeciwnowotworowe i immunomodulujące – inne immunosupresanty – metotreksat do stosowania podskórnego	268,79	301,78	301,78	We wszystkich zarejestrowanych wskazaniach na dzień wydania decyzji	ryczałt	4,27
<i>Methotrexatum</i>	Ebetrexat, roztwór do wstrzykiwań w ampułkostrzykawce, 20 mg/ml, 1 amp.-strz. (1,5 ml)	120.2, Leki przeciwnowotworowe i immunomodulujące – inne immunosupresanty - metotreksat do stosowania podskórnego	80,67	97,43	97,43	We wszystkich zarejestrowanych wskazaniach na dzień wydania decyzji	ryczałt	3,20

Substancja czynna	Nazwa, postać i dawka leku	Grupa limitowa	Urzędowa cena zbytu	Cena hurtowa brutto	Wysokość limitu finansowania	Oznaczenie załącznika zawierającego zakres wskazań objętych refundacją (wg ICD-10)	Poziom odpłatności	Wysokość dopłaty świadczeniobiorcy
<i>Methotrexatum</i>	Ebetrexat, roztwór do wstrzykiwań w ampułkostrzykawce, 20 mg/ml, 4 amp.-strz. (1,5 ml)	120.2, Leki przeciwnowotworowe i immunomodulujące – inne immunosupresanty - metotreksatdo stosowania podskórnego	322,55	359,63	359,63	We wszystkich zarejestrowanych wskazaniach na dzień wydania decyzji	ryczałt	5,12
<i>Methotrexatum</i>	Metex, roztwór do wstrzykiwań w ampułkostrzykawce, 50 mg/ml, 12 amp.-strz. a 0,15 ml	120.2, Leki przeciwnowotworowe i immunomodulujące – inne immunosupresanty - metotreksatdo stosowania podskórnego	241,92	272,86	272,86	We wszystkich zarejestrowanych wskazaniach na dzień wydania decyzji	ryczałt	3,84
<i>Methotrexatum</i>	Metex, roztwór do wstrzykiwań w ampułkostrzykawce, 50 mg/ml, 12 amp.-strz. a 0,2 ml	120.2, Leki przeciwnowotworowe i immunomodulujące – inne immunosupresanty - metotreksatdo stosowania podskórnego	322,56	359,64	359,64	We wszystkich zarejestrowanych wskazaniach na dzień wydania decyzji	ryczałt	5,12
<i>Methotrexatum</i>	Metex, roztwór do wstrzykiwań w ampułkostrzykawce, 50 mg/ml, 12 amp.-strz. a 0,3 ml	120.2, Leki przeciwnowotworowe i immunomodulujące – inne immunosupresanty - metotreksatdo stosowania podskórnego	483,84	533,21	533,21	We wszystkich zarejestrowanych wskazaniach na dzień wydania decyzji	ryczałt	7,68

Substancja czynna	Nazwa, postać i dawka leku	Grupa limitowa	Urzędowa cena zbytu	Cena hurtowa brutto	Wysokość limitu finansowania	Oznaczenie załącznika zawierającego zakres wskazań objętych refundacją (wg ICD-10)	Poziom odpłatności	Wysokość dopłaty świadczeniobiorcy
<i>Methotrexatum</i>	Metex, roztwór do wstrzykiwań w ampułkostrzykawce, 50 mg/ml, 12 amp.-strz. a 0,4 ml	120.2, Leki przeciwnowotworowe i immunomodulujące – inne immunosupresanty - metotreksatdo stosowania podskórnego	645,12	706,79	706,79	We wszystkich zarejestrowanych wskazaniach na dzień wydania decyzji	ryczałt	10,24
<i>Methotrexatum</i>	Metex, roztwór do wstrzykiwań w ampułkostrzykawce, 50 mg/ml, 12 amp.-strz. a 0,5 ml	120.2, Leki przeciwnowotworowe i immunomodulujące – inne immunosupresanty - metotreksatdo stosowania podskórnego	806,40	880,36	880,36	We wszystkich zarejestrowanych wskazaniach na dzień wydania decyzji	ryczałt	12,80
<i>Methotrexatum</i>	Metex, roztwór do wstrzykiwań w ampułkostrzykawce, 50 mg/ml, 12 amp.-strz.po 0,25 ml	120.2, Leki przeciwnowotworowe i immunomodulujące – inne immunosupresanty - metotreksatdo stosowania podskórnego	402,85	446,06	446,06	We wszystkich zarejestrowanych wskazaniach na dzień wydania decyzji	ryczałt	6,40
<i>Methotrexatum</i>	Metex, roztwór do wstrzykiwań w ampułkostrzykawce, 50 mg/ml, 12 amp.-strz.po 0,35 ml	120.2, Leki przeciwnowotworowe i immunomodulujące – inne immunosupresanty - metotreksatdo stosowania podskórnego	564,00	619,49	619,49	We wszystkich zarejestrowanych wskazaniach na dzień wydania decyzji	ryczałt	8,96

Substancja czynna	Nazwa, postać i dawka leku	Grupa limitowa	Urzędowa cena zbytu	Cena hurtowa brutto	Wysokość limitu finansowania	Oznaczenie załącznika zawierającego zakres wskazań objętych refundacją (wg ICD-10)	Poziom odpłatności	Wysokość dopłaty świadczeniobiorcy
<i>Methotrexatum</i>	Metex, roztwór do wstrzykiwań w ampułkostrzykawce, 50 mg/ml, 12 amp.-strz.po 0,45 ml	120.2, Leki przeciwnowotworowe i immunomodulujące – inne immunosupresanty - metotreksatdo stosowania podskórnego	725,13	792,91	792,91	We wszystkich zarejestrowanych wskazaniach na dzień wydania decyzji	ryczałt	11,52
<i>Methotrexatum</i>	Metex, roztwór do wstrzykiwań w ampułkostrzykawce, 50 mg/ml, 12 amp.-strz.po 0,55 ml	120.2, Leki przeciwnowotworowe i immunomodulujące – inne immunosupresanty - metotreksatdo stosowania podskórnego	886,27	966,33	966,33	We wszystkich zarejestrowanych wskazaniach na dzień wydania decyzji	ryczałt	14,08
<i>Methotrexatum</i>	Metex, roztwór do wstrzykiwań w ampułkostrzykawce, 50 mg/ml, 12 amp.-strz. a 0,6 ml	120.2, Leki przeciwnowotworowe i immunomodulujące – inne immunosupresanty - metotreksatdo stosowania podskórnego	967,68	1 053,92	1 053,92	We wszystkich zarejestrowanych wskazaniach na dzień wydania decyzji	ryczałt	15,36
<i>Methotrexatum</i>	Methotrexat-Ebewe, tabl., 2,5 mg, 50 tabl	120.1, Lekiprzeciwnowotworowe iimmunomodulujące -antymetabolity - metotreksat dostosowania doustnego	8,09	11,54	11,54	Nowotwory złośliwe	bezpłatny	0,00
<i>Methotrexatum</i>	Methotrexat-Ebewe, tabl., 2,5 mg, 50 tabl.	120.1, Lekiprzeciwnowotworowe iimmunomodulujące -antymetabolity - metotreksat dostosowania doustnego	8,09	11,54	11,54	We wszystkich zarejestrowanych wskazaniach na dzień wydania decyzji	ryczałt	5,33

Substancja czynna	Nazwa, postać i dawka leku	Grupa limitowa	Urzędowa cena zbytu	Cena hurtowa brutto	Wysokość limitu finansowania	Oznaczenie załącznika zawierającego zakres wskazań objętych refundacją (wg ICD-10)	Poziom odpłatności	Wysokość dopłaty świadczeniobiorcy
<i>Methotrexatum</i>	Methotrexat-Ebewe, tabl., 5 mg, 50 tabl	120.1, Lekiprzeciwnowotworowe iimmunomodulujące -antymetabolity -metotreksat dostosowania doustnego	16,18	21,89	21,89	Nowotwory złośliwe	bezpłatny	0,00
<i>Methotrexatum</i>	Methotrexat-Ebewe, tabl., 5 mg, 50 tabl.	120.1, Lekiprzeciwnowotworowe iimmunomodulujące -antymetabolity -metotreksat dostosowania doustnego	16,18	21,89	21,89	We wszystkich zarejestrowanych wskazaniach na dzień wydania decyzji	ryczałt	10,67
<i>Methotrexatum</i>	Methotrexat-Ebewe, tabl., 10 mg, 50 tabl.	120.1, Lekiprzeciwnowotworowe iimmunomodulujące -antymetabolity -metotreksat dostosowania doustnego	32,36	41,57	41,57	Nowotwory złośliwe	bezpłatny	0,00
<i>Methotrexatum</i>	Methotrexat-Ebewe, tabl., 10 mg, 50 tabl.	120.1, Lekiprzeciwnowotworowe iimmunomodulujące -antymetabolity -metotreksat dostosowania doustnego	32,36	41,57	41,57	We wszystkich zarejestrowanych wskazaniach na dzień wydania decyzji	ryczałt	21,33
<i>Methotrexatum</i>	Metotab, tabl., 2,5 mg, 100 tabl	120.1, Lekiprzeciwnowotworowe iimmunomodulujące -antymetabolity -metotreksat dostosowania doustnego	15,76	21,45	21,45	We wszystkich zarejestrowanych wskazaniach na dzień wydania decyzji	ryczałt	10,67

Substancja czynna	Nazwa, postać i dawka leku	Grupa limitowa	Urzędowa cena zbytu	Cena hurtowa brutto	Wysokość limitu finansowania	Oznaczenie załącznika zawierającego zakres wskazań objętych refundacją (wg ICD-10)	Poziom odpłatności	Wysokość dopłaty świadczeniobiorcy
<i>Methotrexatum</i>	Metotab, tabl., 7,5 mg, 100 tabl.	120.1, Lekiprzeciwnowotworowe iimmunomodulujące -antymetabolity -metotreksat dostosowania doustnego	47,27	59,22	59,22	We wszystkich zarejestrowanych wskazaniach na dzień wydania decyzji	ryczałt	32,00
<i>Methotrexatum</i>	Metotab, tabl., 10 mg, 100 tabl	120.1, Lekiprzeciwnowotworowe iimmunomodulujące -antymetabolity -metotreksat dostosowania doustnego	63,03	77,47	77,47	We wszystkich zarejestrowanych wskazaniach na dzień wydania decyzji	ryczałt	42,67
<i>Methotrexatum</i>	Trexan, tabl., 2,5 mg, 100 tabl. (but.) 5	120.1, Lekiprzeciwnowotworowe iimmunomodulujące -antymetabolity -metotreksat dostosowania doustnego	16,19	21,90	21,90	Nowotwory złośliwe	bezpłatny	0,00
<i>Methotrexatum</i>	Trexan, tabl., 2,5 mg, 100 tabl. (but.)	120.1, Lekiprzeciwnowotworowe iimmunomodulujące -antymetabolity -metotreksat dostosowania doustnego	16,19	21,90	21,90	We wszystkich zarejestrowanych wskazaniach na dzień wydania decyzji	ryczałt	10,67
<i>Methotrexatum</i>	Trexan, tabl., 10 mg, 100 tabl. (1 poj.po100 szt)	120.1, Lekiprzeciwnowotworowe iimmunomodulujące -antymetabolity -metotreksat dostosowania doustnego	64,80	79,33	79,33	Nowotwory złośliwe	bezpłatny	0,00

Substancja czynna	Nazwa, postać i dawka leku	Grupa limitowa	Urzędowa cena zbytu	Cena hurtowa brutto	Wysokość limitu finansowania	Oznaczenie załącznika zawierającego zakres wskazań objętych refundacją (wg ICD-10)	Poziom odpłatności	Wysokość dopłaty świadczeniobiorcy
<i>Methotrexatum</i>	Trexan, tabl., 10 mg, 100 tabl. (1 poj.po100 szt)	120.1, Lekiprzeciwnowotworowe iimmunomodulujące -antymetabolity - metotreksat dostosowania doustnego	64,80	79,33	79,33	We wszystkich zarejestrowanych wskazaniach na dzień wydania decyzji	ryczał	42,67
<i>Methotrexatum</i>	Methotrexat - Ebewe, koncentrat do sporządzenia roztworu do infuzji, 100 mg/ml, 1 fiol.a 50 ml	1028.2, Methotrexatum inj.	378,00	396,90	396,90	C.41.	bezpłatne	0 zł
<i>Methotrexatum</i>	Methotrexat - Ebewe, tabl., 2,5 mg, 50 tabl.	1028.3, Methotrexatum p.o	8,09	8,49	8,49	C.41.	bezpłatne	0 zł
<i>Methotrexatum</i>	Methotrexat - Ebewe, tabl., 5 mg, 50 tabl.	1028.3, Methotrexatum p.o	16,18	16,99	16,99	C.41.	bezpłatne	0 zł
<i>Methotrexatum</i>	Methotrexat - Ebewe, tabl., 10 mg, 50 tabl.	1028.3, Methotrexatum p.o	32,36	33,98	33,98	C.41.	bezpłatne	0 zł
<i>Methotrexatum</i>	Trexan, tabl., 2,5 mg, 100 tabl.	1028.3, Methotrexatum p.o	16,19	17,00	16,99	C.41.	bezpłatne	0 zł
<i>Methotrexatum</i>	Trexan, tabl., 10 mg, 100 tabl. (1 poj.)	1028.3, Methotrexatum p.o	64,80	68,04	67,96	C.41.	bezpłatne	0 zł

3.7. Wkład autorów w opracowanie raportu

Autorzy	Udział w opracowaniu raportu
[REDACTED]	[REDACTED]
[REDACTED]	[REDACTED]
[REDACTED]	[REDACTED]
[REDACTED]	[REDACTED]
[REDACTED]	[REDACTED]
[REDACTED]	[REDACTED]

3.8. Spis tabel

Tabela 1. Charakterystyka demograficzna i historia choroby pacjentów z łuszczycą plackowatą w poszczególnych krajach (opracowano na podstawie Palotai 2010).....	10
Tabela 2. Proporcja ciała zajęta przez chorobę (%BSA), rozległość zmian łuszczycowych oraz ich nasilenie (PASI), ocena wpływu choroby na jakość życia pacjentów z łuszczycą plackowatą (DLQI), wizualna skala analogowa (VAS) oraz satysfakcja lekarzy z wyników leczenia chorych w poszczególnych krajach (opracowano na podstawie Palotai 2010).....	11
Tabela 3. Stopnie ciężkości łuszczycy wg National Psoriasis Foundation (NPF 2014).....	14
Tabela 4. Program leczenia ciężkiej postaci łuszczycy plackowatej (ICD-10 L 40.0), MZ 26/06/2015. .	22
Tabela 5. Uzgodniony program lekowy „Leczenie ciężkiej postaci łuszczycy plackowatej (ICD-10 : L 40.0)”.....	28
Tabela 6. Podsumowanie wyszukiwania zagranicznych rekomendacji refundacyjnych dla ustekinumabu.....	42
Tabela 7. Podsumowanie informacji dotyczących sposobu oceny skuteczności terapii ustekinumabem oraz kryteriów stosowanych podczas kwalifikacji pacjentów do dalszego leczenia tą terapią.	44
Tabela 8. Roczna liczebność populacji docelowej – oszacowanie epidemiologiczne.	48
Tabela 9. Zalecana dawka produktu STELARA u dzieci i młodzieży.....	54
Tabela 10. Objętości produktu STELARA do wstrzyknięcia u dzieci i młodzieży z łuszczycą o masie ciała < 60 kg.	54
Tabela 11. Opis komparatora – Remsima (infliksymab).....	76
Tabela 12. Opis komparatora - Celestone (betametazon).	90
Tabela 13. Opis komparatora – Hydrocortisonum AFP (hydrokortyzon).....	96
Tabela 14. Opis komparatora – Eguoral (cyklosporyna).	100
Tabela 15. Opis komparatora – Methotrexat – Ebewe (metotreksat).....	114
Tabela 16. Refundowane komparatory ustekinumabu dostępne w Polsce (MZ 26/08/2015).....	123

3.9. Spis ilustracji

Rysunek 1. Klasyfikacja nasilenia łuszczycy zwyczajnej i proponowany schemat leczenia choroby (opracowano na podstawie Szepietowski 2012).....	16
--	----