

ALLEGATO I

RIASSUNTO DELLE CARATTERISTICHE DEL PRODOTTO

▼ Medicinale sottoposto a monitoraggio addizionale. Ciò permetterà la rapida identificazione di nuove informazioni sulla sicurezza. Agli operatori sanitari è richiesto di segnalare qualsiasi reazione avversa sospetta. Vedere paragrafo 4.8 per informazioni sulle modalità di segnalazione delle reazioni avverse.

1. DENOMINAZIONE DEL MEDICINALE

Erelzi 25 mg soluzione iniettabile in siringa preriempita.

Erelzi 50 mg soluzione iniettabile in siringa preriempita.

Erelzi 50 mg soluzione iniettabile in penna preriempita.

2. COMPOSIZIONE QUALITATIVA E QUANTITATIVA

Erelzi 25 mg soluzione iniettabile in siringa preriempita

Ciascuna siringa preriempita contiene 25 mg di etanercept.

Erelzi 50 mg soluzione iniettabile in siringa preriempita

Ciascuna siringa preriempita contiene 50 mg di etanercept.

Erelzi 50 mg soluzione iniettabile in penna preriempita

Ciascuna penna preriempita contiene 50 mg di etanercept.

Etanercept è una proteina di fusione del recettore umano p75 del fattore di necrosi tumorale con l'Fc, ottenuta mediante tecnologia del DNA ricombinante in cellule ovariche di criceto cinese (CHO) in un sistema di espressione di mammifero. Etanercept è un dimero di una proteina chimerica geneticamente modificata tramite fusione del dominio extracellulare del recettore-2 del fattore di necrosi tumorale umano (TNFR2/p75) responsabile del legame con il ligando, con la frazione Fc dell'immunoglobulina umana IgG1. Questa frazione Fc contiene la regione cerniera, la regione CH₂ e CH₃ ma non la regione CH₁ dell'IgG1. Etanercept contiene 934 aminoacidi ed ha un peso molecolare apparente di circa 150 kilodalton. L'attività specifica di etanercept è di $1,7 \times 10^6$ unità/mg.

Per l'elenco completo degli eccipienti, vedere paragrafo 6.1.

3. FORMA FARMACEUTICA

Soluzione iniettabile (preparazione iniettabile)

La soluzione è da limpida a leggermente opalescente, da incolore a leggermente giallastra.

4. INFORMAZIONI CLINICHE

4.1 Indicazioni terapeutiche

Artrite reumatoide

Erelzi in associazione con metotrexato è indicato per il trattamento dell'artrite reumatoide in fase attiva da moderata a severa negli adulti quando la risposta ai medicinali antireumatici modificanti la malattia, metotrexato incluso (a meno che controindicato) è risultata inadeguata.

Erelzi può essere utilizzato in monoterapia in caso di intolleranza al metotrexato o quando il trattamento continuo con il metotrexato è inappropriato.

Erelzi è indicato anche nel trattamento dell'artrite reumatoide severa, attiva e progressiva negli adulti non trattati precedentemente con metotrexato.

Etanercept, da solo o in associazione con metotrexato, ha dimostrato di ridurre il tasso di progressione del danno delle articolazioni, come misurato radiograficamente, e di migliorare la funzione fisica.

Artrite idiopatica giovanile

Trattamento della poliartrite (positiva o negativa al fattore reumatoide) e dell'oligoartrite estesa in bambini e adolescenti a partire dai 2 anni d'età che hanno mostrato una risposta inadeguata, o che sono risultati intolleranti, al metotrexato.

Trattamento dell'artrite psoriasica in adolescenti a partire dai 12 anni di età che hanno mostrato una risposta inadeguata, o che sono risultati intolleranti, al metotrexato.

Trattamento dell'artrite correlata ad entesite in adolescenti a partire dai 12 anni di età che hanno mostrato una risposta inadeguata, o che sono risultati intolleranti, alla terapia convenzionale.

Etanercept non è stato studiato su bambini di età inferiore ai 2 anni.

Artrite psoriasica

Trattamento dell'artrite psoriasica in fase attiva e progressiva negli adulti, quando la risposta ai medicinali antireumatici modificanti la malattia è risultata inadeguata. Etanercept ha dimostrato di migliorare la funzione fisica in pazienti con artrite psoriasica, e di ridurre il tasso di progressione del danno periferico alle articolazioni come da rilevazioni ai raggi X in pazienti con sottotipi simmetrici poliarticolari della malattia.

Spondiliartrite assiale

Spondilite anchilosante (SA)

Trattamento della spondilite anchilosante severa in fase attiva negli adulti che hanno avuto una risposta inadeguata alla terapia convenzionale.

Spondiloartrite assiale non radiografica

Trattamento della spondiloartrite assiale non radiografica severa, con segni obiettivi di infiammazione come indicato da valori elevati di proteina C reattiva (PCR) e/o evidenza alla risonanza magnetica (RM), negli adulti che hanno avuto una risposta inadeguata ai farmaci anti-infiammatori non steroidei (FANS).

Psoriasi a placche

Trattamento della psoriasi a placche da moderata a severa negli adulti che non hanno risposto, o presentano una controindicazione, o sono intolleranti ad altre terapie sistemiche, inclusi ciclosporina, metotrexato o psoralene e luce ultravioletta A (PUVA) (vedere paragrafo 5.1).

Psoriasi pediatrica a placche

Trattamento della psoriasi a placche cronica severa nei bambini ed adolescenti a partire da 6 anni d'età che non sono controllati in maniera adeguata da altre terapie sistemiche o fototerapie o che sono intolleranti ad esse.

4.2 Posologia e modo di somministrazione

Il trattamento con Erelzi deve essere iniziato e seguito da un medico specialista che ha esperienza nella diagnosi e nel trattamento dell'artrite reumatoide, dell'artrite idiopatica giovanile, dell'artrite psoriasica, della spondilite anchilosante, della spondiloartrite assiale non radiografica, della psoriasi a placche o della psoriasi pediatrica a placche. I pazienti trattati con Erelzi devono essere provvisti della Scheda di allerta per il paziente.

Erelzi è disponibile in dosaggi da 25 mg e 50 mg.

Posologia

Artrite Reumatoide

La dose raccomandata è di 25 mg di etanercept, da somministrare due volte a settimana.

Alternativamente 50 mg di etanercept somministrati una volta a settimana hanno dimostrato di essere sicuri ed efficaci (vedere paragrafo 5.1).

Artrite Psoriasica, spondilite anchilosante e spondiloartrite assiale non radiografica

La dose raccomandata è di 25 mg di etanercept somministrati due volte a settimana, o 50 mg somministrati una volta a settimana.

Per tutte le indicazioni sopra citate, i dati disponibili suggeriscono che di solito si ottiene una risposta clinica entro 12 settimane dall'inizio del trattamento. In un paziente che non risponde entro questo periodo di tempo, il proseguimento della terapia deve essere attentamente riconsiderato.

Psoriasi a placche

La dose raccomandata di etanercept è di 25 mg somministrati due volte a settimana o di 50 mg somministrati una volta a settimana. In alternativa, possono essere utilizzati 50 mg due volte a settimana per 12 settimane, seguiti, se necessario, da una dose di 25 mg due volte a settimana o di 50 mg una volta a settimana. Il trattamento con etanercept deve continuare fino al raggiungimento della remissione, per un massimo di 24 settimane. La terapia continua per un periodo superiore a 24 settimane può essere appropriata per alcuni pazienti adulti (vedere paragrafo 5.1). Il trattamento deve essere interrotto nei pazienti che non mostrano risposta dopo 12 settimane. Nel caso in cui sia nuovamente indicato il trattamento con etanercept, devono essere seguite le stesse istruzioni sulla durata del trattamento. La dose deve essere di 25 mg due volte a settimana o di 50 mg una volta a settimana.

Popolazioni speciali

Insufficienza renale ed epatica

Non è necessario alcun adattamento della dose.

Anziani

Non è necessario alcun adattamento della dose. La posologia ed il modo di somministrazione sono uguali a quelli per gli adulti di età compresa tra i 18 ed i 64 anni.

Popolazione pediatrica

Erelzi è disponibile esclusivamente sotto forma di siringa preriempita da 25 mg e in siringa preriempita e in penna preriempita da 50 mg. Pertanto, Erelzi non può essere somministrato ai pazienti pediatrici che richiedono una dose più bassa della dose piena di 25 mg o 50 mg. I pazienti pediatrici che richiedono una dose diversa dalla dose piena di 25 mg o 50 mg non devono ricevere Erelzi. Se è necessaria una dose alternativa, devono essere utilizzati altri prodotti a base di etanercept che offrono questa possibilità.

Il dosaggio di etanercept per i pazienti pediatrici dipende dal peso corporeo. Nei pazienti di peso inferiore a 62,5 kg il dosaggio va accuratamente calcolato sulla base dei mg/kg, usando le formulazioni in polvere e solvente per soluzione iniettabile o le formulazioni in polvere per soluzione iniettabile (vedere di seguito i dosaggi per le singole indicazioni). I pazienti di peso uguale o superiore a 62,5 kg possono usare sia la siringa preriempita sia la penna preriempita a dosi fisse.

Artrite idiopatica giovanile

La dose raccomandata è di 0,4 mg/kg (fino ad un massimo di 25 mg per dose), somministrati due volte a settimana per iniezione sottocutanea con un intervallo di 3–4 giorni tra le dosi o 0,8 mg/kg (fino ad un massimo di 50 mg per dose) somministrati una volta a settimana. Nei pazienti che non mostrano risposta dopo 4 mesi di trattamento deve essere considerata l'interruzione del trattamento.

Ai bambini con artrite idiopatica giovanile (*juvenile idiopathic arthritis*, JIA) con un peso inferiore ai 25 kg può essere più appropriato somministrare un flaconcino da 10 mg.

Non sono stati effettuati studi clinici in bambini di età compresa tra i 2 e i 3 anni. Tuttavia, i limitati dati di sicurezza estrapolati da un registro dei pazienti indica che il profilo di sicurezza nei bambini di 2-3 anni di età è simile a quello osservato negli adulti e nei bambini di età pari o superiore a 4 anni, quando si somministra il medicinale settimanalmente con un dosaggio di 0,8 mg/kg per via sottocutanea (vedere paragrafo 5.1).

In linea generale etanercept non è adatto ai bambini di età inferiore ai 2 anni per l'indicazione artrite idiopatica giovanile.

Psoriasi pediatrica a placche (a partire dai 6 anni di età)

La dose raccomandata è di 0,8 mg/kg (fino ad un massimo di 50 mg per dose) una volta a settimana fino a 24 settimane. Il trattamento deve essere interrotto nei pazienti che non mostrano risposta dopo 12 settimane.

Nel caso in cui sia nuovamente indicato il trattamento con etanercept, devono essere seguite le indicazioni sulla durata del trattamento sopra riportate. La dose deve essere di 0,8 mg/kg (fino ad un massimo di 50 mg per dose) una volta a settimana.

In linea generale etanercept non è adatto ai bambini di età inferiore ai 6 anni di età per l'indicazione psoriasi a placche.

Modo di somministrazione

Erelzi è per uso sottocutaneo (vedere paragrafo 6.6).

Istruzioni dettagliate per la somministrazione sono fornite nel foglio illustrativo, paragrafo 7, "Istruzioni per l'uso di Erelzi siringa preriempita" o "Istruzioni per l'uso di Erelzi penna SensoReady".

4.3 Controindicazioni

Ipersensibilità al principio attivo o ad uno qualsiasi degli eccipienti elencati al paragrafo 6.1.

Sepsi o rischio di sepsi.

Il trattamento con Erelzi non deve essere iniziato nei pazienti con infezione attiva, comprese le infezioni croniche o localizzate.

4.4 Avvertenze speciali e precauzioni di impiego

Al fine di migliorare la tracciabilità dei medicinali biologici, il nome e il numero di lotto del prodotto somministrato devono essere chiaramente registrati.

Infezioni

I pazienti devono essere sottoposti a test per le infezioni prima, durante e dopo il trattamento con Erelzi, considerando che l'emivita media di etanercept è approssimativamente di 70 ore (intervallo tra 7 e 300 ore).

Sono state riportate, con l'uso di etanercept, infezioni gravi, sepsi, tubercolosi ed altre infezioni opportunistiche incluse infezioni fungine invasive, listeriosi e legionellosi (vedere paragrafo 4.8). Queste infezioni erano dovute a batteri, micobatteri, funghi, virus e parassiti (compresi protozoi). In alcuni casi, particolari funghi o altre infezioni opportunistiche non sono stati riconosciuti, causando un ritardo nel trattamento appropriato e in alcuni casi morte. Nell'esaminare i pazienti per valutare le infezioni, deve essere considerato il rischio per il paziente di rilevanti infezioni opportunistiche (es. esposizione a micosi endemiche).

I pazienti che sviluppano una nuova infezione mentre sono sottoposti al trattamento con Erelzi devono essere attentamente monitorati. Se il paziente sviluppa un'infezione grave, la somministrazione di Erelzi deve essere interrotta. La sicurezza e l'efficacia di etanercept in pazienti con infezioni croniche non sono state valutate. I medici devono essere cauti quando valutano l'uso di Erelzi in pazienti con un'anamnesi di infezioni ricorrenti o croniche, o con condizioni di base che possono predisporre i pazienti alle infezioni, così come in caso di diabete avanzato o scarsamente controllato.

Tubercolosi

In pazienti trattati con etanercept sono stati riportati casi di tubercolosi attiva incluse tubercolosi miliare e tubercolosi con localizzazione extra-polmonare.

Prima di iniziare il trattamento con Erelzi, tutti i pazienti devono essere sottoposti ad analisi per la tubercolosi attiva ed inattiva ("latente"). Questa valutazione deve includere una storia clinica dettagliata comprensiva di storia personale di tubercolosi o possibili precedenti contatti con la tubercolosi e precedente e/o corrente terapia immunosoppressiva. Test di screening appropriati, per esempio test cutaneo alla tubercolina e raggi X del torace, devono essere eseguiti su tutti i pazienti (possono essere applicate raccomandazioni locali). Si raccomanda di riportare questi test nella Scheda di allerta del paziente. Si ricorda ai medici il rischio di falso negativo del test cutaneo alla tubercolina, soprattutto in pazienti gravemente ammalati o immunocompromessi.

Se viene diagnosticata una tubercolosi attiva, la terapia con Erelzi non deve essere iniziata. Se viene diagnosticata una tubercolosi inattiva ("latente"), il trattamento per la tubercolosi latente deve essere iniziato con terapia anti-tubercolosi prima di iniziare la terapia con Erelzi e secondo le norme locali. In questa situazione il rapporto rischio/beneficio con il trattamento di Erelzi deve essere valutato con attenzione.

Tutti i pazienti devono essere informati di rivolgersi al medico se segni/sintomi indicativi della tubercolosi (per esempio tosse persistente, deperimento/perdita di peso, febbre) compaiono durante o dopo il trattamento con Erelzi.

Riattivazione dell'epatite B

È stata riportata riattivazione dell'epatite B in pazienti precedentemente affetti da infezione da virus dell'epatite B (HBV) e che avevano ricevuto in concomitanza una terapia anti-TNF come etanercept. Sono comprese segnalazioni di riattivazione dell'epatite B in pazienti che erano anti-HBc positivi ma HBsAg negativi. I pazienti devono essere sottoposti a test per l'infezione da HBV prima di cominciare la terapia con Erelzi. Per i pazienti che risultano positivi all'infezione da HBV si raccomanda il consulto con un medico esperto nel trattamento dell'epatite B. Particolare cautela deve essere prestata quando si somministra Erelzi a pazienti precedentemente affetti da infezione da HBV. Questi pazienti devono essere monitorati per i segni e i sintomi dell'infezione attiva da HBV per l'intera durata della terapia e per diverse settimane dopo la fine del trattamento. Non sono disponibili dati adeguati relativi a pazienti con infezione da HBV trattati con terapia antivirale in concomitanza a terapia anti-TNF. Nei pazienti che sviluppano infezione da HBV, Erelzi deve essere interrotto e deve essere iniziata una terapia antivirale con un trattamento di supporto adeguato.

Peggioramento dell'epatite C

È stato riportato un peggioramento dell'epatite C nei pazienti trattati con etanercept. Erelzi deve essere usato con cautela in pazienti con storia di epatite C.

Trattamento concomitante con anakinra

La co-somministrazione di etanercept ed anakinra è stata associata ad un aumentato rischio di infezioni gravi e di neutropenia rispetto all'uso del solo etanercept. Questa associazione non ha dimostrato un aumento dei benefici clinici. Pertanto, la co-somministrazione di Erelzi ed anakinra non è raccomandata (vedere paragrafi 4.5 e 4.8).

Trattamento concomitante con abatacept

Negli studi clinici, il trattamento concomitante con abatacept ed etanercept ha portato ad un'aumentata

incidenza di eventi avversi gravi. Questa associazione non ha dimostrato un aumento dei benefici clinici; pertanto la co-somministrazione non è raccomandata (vedere paragrafo 4.5).

Reazioni allergiche

Reazioni allergiche associate alla somministrazione di etanercept sono state comunemente riportate. Le reazioni allergiche hanno incluso angioedema e orticaria; ci sono state reazioni gravi. Se si verifica una qualsiasi reazione grave allergica o anafilattica, la terapia con Erelzi deve essere interrotta immediatamente ed iniziata una terapia appropriata.

Immunosoppressione

Esiste la possibilità che gli antagonisti TNF, incluso Erelzi, pregiudichino le difese dell'ospite contro le infezioni ed i tumori maligni, poiché il TNF media l'infiammazione e modula le risposte immunitarie cellulari. In uno studio su 49 pazienti adulti affetti da artrite reumatoide trattati con etanercept, non c'è stata nessuna prova di depressione dell'ipersensibilità di tipo ritardato, diminuzione dei livelli di immunoglobuline, o modifica del numero delle popolazioni delle cellule effettrici.

Due pazienti affetti da artrite idiopatica giovanile hanno sviluppato infezione da varicella e segni e sintomi di meningite asettica, che si sono risolti senza postumi. I pazienti con una esposizione significativa al virus della varicella, devono interrompere temporaneamente la terapia con Erelzi e deve essere preso in considerazione un trattamento profilattico con Immunoglobuline Anti Varicella Zoster.

Non sono state valutate la sicurezza e l'efficacia di etanercept in pazienti con immunosoppressione.

Disordini linfoproliferativi e tumori maligni

Tumori maligni solidi ed ematopoietici (esclusi i tumori della pelle)

Nel periodo post marketing è stata riportata l'insorgenza di tumori maligni (compresi carcinoma mammario e del polmone e linfoma) (vedere paragrafo 4.8).

Negli studi clinici con medicinali anti-TNF con gruppo di controllo sono stati osservati più casi di linfoma nei pazienti ricevanti un anti-TNF rispetto al gruppo di controllo. Tuttavia, i casi sono stati rari ed il periodo di osservazione dei pazienti trattati con placebo è stato più breve rispetto ai pazienti trattati con medicinali anti-TNF. Nel periodo post-marketing, sono stati riportati casi di leucemia in pazienti trattati con medicinali anti-TNF. Esiste un maggior rischio di base di linfoma e leucemia nei pazienti affetti da artrite reumatoide con malattia infiammatoria di lunga durata e gravemente attiva, che complica la stima del rischio.

Sulla base delle attuali conoscenze, non è possibile escludere lo sviluppo di linfomi, leucemie o altri tumori maligni solidi o ematopoietici in pazienti trattati con medicinali anti-TNF. Deve essere usata cautela quando si prende in considerazione la terapia con medicinali anti-TNF in pazienti con storia di tumori maligni o la prosecuzione della terapia in pazienti che sviluppano un tumore maligno.

Nel periodo post-marketing, sono stati riportati tumori maligni, talora fatali, in bambini, adolescenti e giovani adulti (fino a 22 anni di età) trattati con medicinali anti-TNF (inizio della terapia \leq 18 anni), compreso etanercept. Nella metà dei casi circa, si è trattato di linfomi. Gli altri casi erano rappresentati da una varietà di diversi tumori maligni, compresi tumori maligni rari tipicamente associati ad immunosoppressione. In bambini ed adolescenti trattati con medicinali anti-TNF non può essere escluso un rischio di sviluppare un tumore maligno.

Tumori cutanei

Melanomi e tumori cutanei non melanomici (NMSC) sono stati riportati in pazienti trattati con antagonisti del TNF, incluso etanercept. Nel periodo post-marketing sono stati riportati molto raramente casi di carcinoma a cellule di Merkel in pazienti trattati con etanercept. Esami cutanei periodici sono raccomandati per tutti i pazienti, in particolare per quelli che presentano fattori di

rischio per lo sviluppo di tumori cutanei.

Combinando i risultati di studi clinici controllati, sono stati osservati più casi di NMSC nei pazienti trattati con etanercept rispetto ai pazienti del gruppo di controllo, in particolare nei pazienti affetti da psoriasi.

Vaccinazioni

I vaccini vivi non devono essere co-somministrati con Erelzi. Non sono disponibili dati sulla trasmissione secondaria di infezione da vaccini vivi in pazienti che ricevono etanercept. In uno studio clinico, randomizzato, in doppio cieco controllato con placebo in pazienti adulti con artrite psoriasica, 184 pazienti hanno anche ricevuto un vaccino multivalente polisaccaridico pneumococcico alla settimana 4. In questo studio, la maggior parte dei pazienti con artrite psoriasica che ricevevano etanercept era in grado di produrre una risposta immunitaria efficace delle cellule B al vaccino polisaccaridico pneumococcico, ma il titolo nell'aggregato era moderatamente più basso e pochi pazienti mostravano un aumento doppio nel titolo rispetto ai pazienti che non ricevevano etanercept. Il significato clinico di questo è sconosciuto.

Formazione di autoanticorpi

Il trattamento con Erelzi può causare la formazione di anticorpi autoimmuni (vedere paragrafo 4.8).

Reazioni ematologiche

Rari casi di pancitopenia e rarissimi casi di anemia aplastica, alcuni dei quali con esito fatale, sono stati riportati in pazienti trattati con etanercept. Deve essere prestata attenzione nei pazienti in trattamento con Erelzi che hanno un'anamnesi di discrasie ematiche. Tutti i pazienti e genitori/personale sanitario devono essere avvertiti che qualora il paziente sviluppasse segni e sintomi indicativi di discrasie ematiche o infezioni (es. febbre persistente, mal di gola, ecchimosi, sanguinamento, pallore) mentre sta assumendo Erelzi, devono richiedere un immediato intervento medico. Tali pazienti devono essere visitati immediatamente, includendo una conta ematica completa; se le discrasie ematiche vengono confermate, il trattamento con Erelzi deve essere interrotto.

Patologie neurologiche

Esistono rare segnalazioni di malattie demielinizzanti del SNC nei pazienti trattati con etanercept (vedere paragrafo 4.8). Inoltre sono state riportate molto raramente segnalazioni di polineuropatie demielinizzanti periferiche (incluse la sindrome di Guillain-Barré, la polineuropatia demielinizzante infiammatoria cronica, la polineuropatia demielinizzante e la neuropatia motoria multi focale). Sebbene non siano stati realizzati studi clinici finalizzati a valutare la terapia con etanercept in pazienti con sclerosi multipla, studi clinici in pazienti con sclerosi multipla trattati con altri antagonisti del TNF hanno mostrato un aumento dell'attività della malattia. È raccomandata una attenta valutazione del rapporto rischio/beneficio, incluso un accertamento neurologico, quando si prescrive Erelzi a pazienti con malattia demielinizzante, pre-esistente o di recente insorgenza, o per quei pazienti che sono considerati ad alto rischio di sviluppo di malattie demielinizzanti.

Terapia combinata

In uno studio clinico controllato della durata di due anni in pazienti con artrite reumatoide, la associazione di etanercept e metotrexato non ha dato risultati inattesi relativi alla sicurezza ed inoltre il profilo di sicurezza di etanercept, quando somministrato in associazione con metotrexato, è risultato simile al profilo negli studi di etanercept e metotrexato somministrati in monoterapia. Studi a lungo termine finalizzati alla terapia di associazione sono in corso. Non è stata valutata la sicurezza a lungo termine di etanercept in associazione con altri medicinali antireumatici modificanti la malattia (DMARD).

Nel trattamento della psoriasi, l'uso di etanercept in associazione con altre terapie sistemiche o con la fototerapia non è stato studiato.

Insufficienza renale ed epatica

Basandosi sui dati di farmacocinetica (vedere paragrafo 5.2) non è richiesta una modifica della dose in pazienti con insufficienza renale o epatica; i dati clinici su tali pazienti sono limitati.

Insufficienza cardiaca congestizia

I medici devono essere cauti nell'impiego di Erelzi in pazienti che presentano insufficienza cardiaca congestizia (*Congestive Heart Failure*, CHF). Esistono segnalazioni del periodo post-marketing di peggioramento della CHF, con e senza fattori precipitanti identificabili, nei pazienti trattati con etanercept. Ci sono stati anche rari casi (< 0,1%) di nuova insorgenza CHF, incluso CHF in pazienti senza malattia cardiovascolare nota preesistente. Alcuni di questi pazienti avevano meno di 50 anni di età. Due studi clinici estesi che valutavano l'uso di etanercept nel trattamento della CHF sono stati interrotti in anticipo per mancanza di efficacia. Sebbene non conclusivi, alcuni dati di uno di questi studi suggeriscono una possibile tendenza al peggioramento della CHF in quei pazienti assegnati al trattamento con etanercept.

Epatite Alcolica

In uno studio di fase II randomizzato controllato con placebo, condotto su 48 pazienti ospedalizzati trattati con etanercept o placebo per epatite da alcolica moderata a grave, etanercept non è risultato efficace e, dopo 6 mesi, il tasso di mortalità dei pazienti trattati con etanercept era significativamente più elevato. Conseguentemente, Erelzi non deve essere utilizzato nei pazienti per il trattamento dell'epatite alcolica. I medici devono essere cauti nell'impiego di Erelzi in pazienti che presentano anche epatite alcolica da moderata a grave.

Granulomatosi di Wegener

In uno studio controllato con placebo, nel quale 89 pazienti adulti sono stati trattati con etanercept in aggiunta alla terapia standard (che comprendeva ciclofosfamide o metotrexato e glucocorticoidi) per una durata media di 25 mesi, etanercept non è risultato essere un trattamento efficace per la granulomatosi di Wegener. L'incidenza di neoplasie non cutanee di vario tipo era significativamente più alta nei pazienti trattati con etanercept rispetto al gruppo di controllo. Erelzi non è raccomandato nel trattamento della granulomatosi di Wegener.

Ipoglicemia in pazienti in trattamento per il diabete

Dopo l'inizio della terapia con etanercept in pazienti che ricevevano medicinali per il diabete, vi sono state segnalazioni di ipoglicemia che hanno richiesto, in alcuni di questi pazienti, la riduzione dei medicinali anti-diabete.

Popolazioni speciali

Anziani

Negli studi di fase 3 su artrite reumatoide, artrite psoriasica e spondilite anchilosante, nel complesso non sono state riscontrate differenze nel verificarsi di eventi avversi, eventi avversi gravi e gravi infezioni tra i pazienti di età pari o superiore ai 65 anni che ricevevano etanercept e i pazienti più giovani. Comunque i pazienti anziani devono essere trattati con cautela e deve essere prestata particolare attenzione al verificarsi di infezioni.

Popolazione pediatrica

Vaccinazioni

Si raccomanda che i pazienti pediatrici, prima di iniziare la terapia con Erelzi abbiano, se possibile, completato tutte le immunizzazioni in accordo con le vigenti linee guida sull'immunizzazione (vedere sopra, Vaccinazioni).

Malattia infiammatoria intestinale (*Inflammatory bowel disease*, IBD) e uveiti nei pazienti con artrite idiopatica giovanile (*Juvenile Idiopathic Arthritis*, JIA)

Sono stati segnalati casi di IBD e uveiti nei pazienti affetti da JIA trattati con etanercept (vedere paragrafo 4.8).

Erelzi contiene sodio

Questo medicinale contiene meno di 1 mmol (23 mg) di sodio per 25 mg o 50 mg, cioè è praticamente

‘senza sodio’.

4.5 Interazioni con altri medicinali ed altre forme d'interazione

Trattamento concomitante con anakinra

Nei pazienti adulti trattati con etanercept ed anakinra è stata osservata una maggiore incidenza di infezioni gravi rispetto a pazienti trattati separatamente o con etanercept o con anakinra (dati storici).

Inoltre, in uno studio clinico in doppio cieco controllato con placebo effettuato su pazienti adulti già in trattamento con metotrexato, i pazienti trattati con etanercept ed anakinra mostravano una maggiore incidenza di infezioni gravi (7%) e di neutropenia rispetto a pazienti trattati con etanercept (vedere paragrafi 4.4 e 4.8). La associazione di etanercept ed anakinra non ha dimostrato un aumentato beneficio clinico e pertanto non è raccomandata.

Trattamento concomitante con abatacept

Negli studi clinici, il trattamento concomitante con abatacept ed etanercept ha portato ad un'aumentata incidenza di eventi avversi gravi. Questa associazione non ha dimostrato un aumento dei benefici clinici; pertanto l'uso non è raccomandato (vedere paragrafo 4.4).

Trattamento concomitante con sulfasalazina

In uno studio clinico su pazienti adulti che ricevevano dosi stabilite di sulfasalazina, a cui è stato aggiunto etanercept, i pazienti nel gruppo in associazione hanno riscontrato una diminuzione statisticamente significativa nella conta media dei globuli bianchi rispetto ai gruppi trattati solo con etanercept o solo con sulfasalazina. Il significato clinico di questa interazione è sconosciuto. I medici devono essere cauti quando valutano la terapia in associazione a sulfasalazina.

Non interazioni

Durante gli studi clinici, non sono state osservate interazioni quando etanercept è stato somministrato con glucocorticoidi, salicilati (ad eccezione della sulfasalazina), medicinali anti-infiammatori non steroidei (FANS), analgesici o metotrexato. Vedere paragrafo 4.4 per le avvertenze sulle vaccinazioni.

Non sono state osservate interazioni farmacocinetiche farmaco-farmaco significative in studi con metotrexato, digossina o warfarina.

4.6 Fertilità, gravidanza e allattamento

Donne in età fertile

Le donne in età fertile devono essere informate della necessità di utilizzare misure contraccettive appropriate per evitare l'instaurarsi di una gravidanza durante e fino a tre settimane dopo l'interruzione del trattamento con Erelzi.

Gravidanza

Studi di tossicità dello sviluppo su ratti e conigli non hanno rivelato alcuna prova di danno dovuto ad etanercept sul feto o sul ratto neonato. In uno studio osservazionale è stato rilevato un tasso più elevato di difetti importanti alla nascita nelle gravidanze esposte a etanercept durante il primo trimestre, rispetto alle gravidanze non esposte a etanercept o ad altri antagonisti del TNF (odds ratio corretto 2,4, IC al 95%: 1,0-5,5). La tipologia dei difetti importanti alla nascita è risultata conforme a quella segnalata con maggiore frequenza nella popolazione generale e non sono stati identificati particolari modelli di anomalie. Non è stato rilevato un cambiamento nel tasso di aborto spontaneo, natimortalità, o malformazioni minori. Erelzi non è raccomandato durante la gravidanza.

Etanercept attraversa la placenta ed è stato rilevato nel siero dei neonati nati da pazienti trattate con etanercept durante la gravidanza. L'impatto clinico di questo meccanismo non è noto, tuttavia i neonati possono essere a maggior rischio di infezione. La somministrazione di vaccini vivi a neonati nel periodo di 16 settimane successivo all'ultima dose di Erelzi della madre non è generalmente raccomandata.

Allattamento

A seguito di somministrazione sottocutanea è stata riportata l'escrezione di etanercept nel latte umano. Nei ratti che allattavano, dopo somministrazione sottocutanea, etanercept era escreto nel latte e ritrovato nel siero dei cuccioli. Poiché le immunoglobuline, così come molti altri medicinali, possono essere secreti nel latte materno, si deve decidere se interrompere l'allattamento o interrompere la terapia con Erelzi tenendo in considerazione il beneficio dell'allattamento per il bambino e il beneficio della terapia per la donna.

Fertilità

Non sono disponibili dati preclinici sulla tossicità peri- e post-natale di etanercept e relativi agli effetti di etanercept sulla fertilità e sulla performance riproduttiva generale.

4.7 Effetti sulla capacità di guidare veicoli e sull'uso di macchinari

Non sono stati effettuati studi sugli effetti sulla capacità di guidare veicoli e di usare macchinari.

4.8 Effetti indesiderati

Riassunto del profilo di sicurezza

Le reazioni avverse più comunemente segnalate sono le reazioni nel sito di iniezione (quali dolore, gonfiore, prurito, arrossamento e sanguinamento a livello del sito di iniezione), infezioni (quali infezioni alle alte vie respiratorie, bronchiti, infezioni della vescica ed infezioni della pelle), reazioni allergiche, sviluppo di anticorpi, prurito e febbre.

Con etanercept sono state segnalate anche reazioni avverse gravi. Gli antagonisti del TNF, come etanercept, influenzano il sistema immunitario e il loro uso può influenzare le difese dell'organismo nei confronti di infezioni e cancro. Infezioni gravi sono state riscontrate in meno di 1 paziente su 100 trattati con etanercept. Le segnalazioni includevano anche casi di sepsi e di infezioni con esito fatale o che ponessero in grave pericolo la vita del paziente. Sono stati segnalati vari tumori maligni associati all'uso di etanercept, incluso casi di cancro al seno, al polmone, alla pelle e alle ghiandole linfatiche (linfoma).

Sono state segnalate anche gravi reazioni ematologiche, neurologiche e di tipo autoimmune. Queste reazioni includono le rare segnalazioni di casi di pancitopenia e le molto rare segnalazioni di casi di anemia aplastica. Sono stati riportati casi di demielinizzazione a livello centrale e periferico, rispettivamente, raramente e molto raramente con l'uso di etanercept. Ci sono state rare segnalazioni di lupus, condizioni correlate al lupus e vasculiti.

Elenco delle reazioni avverse

Il seguente elenco di reazioni avverse si basa sulla esperienza derivata dagli studi clinici negli adulti e sulle esperienze di post-marketing.

All'interno della classificazione per sistemi e organi, le reazioni avverse sono elencate secondo classi di frequenza (numero presunto di pazienti con quella reazione), utilizzando le seguenti categorie: molto comuni ($\geq 1/10$); comuni ($\geq 1/100$, $< 1/10$); non comuni ($\geq 1/1.000$, $< 1/100$); rare ($\geq 1/10.000$, $< 1/1.000$); molto rare ($< 1/10.000$); non nota (la frequenza non può essere definita sulla base dei dati disponibili).

<i>Infezioni ed infestazioni:</i>	
Molto comuni:	Infezioni (incluse infezioni alle alte vie respiratorie, bronchiti, cistiti, infezioni della pelle)*
Non comuni:	Infezioni gravi (inclusa polmonite, cellulite, artrite settica, sepsi ed infezioni parassitarie)*
Rare:	Tubercolosi, infezioni opportunistiche (incluse infezioni fungine invasive, protozoarie, batteriche, micobatteriche atipiche, virali e Legionella)*
Non nota:	Listeria, riattivazione dell'epatite B
<i>Tumori benigni, maligni e non specificati (cisti e polipi compresi):</i>	
Non comuni:	Tumori cutanei non melanoma* (vedere paragrafo 4.4)
Rare:	Linfoma, melanoma (vedere paragrafo 4.4)
Non nota:	Leucemia, carcinoma a cellule di Merkel (vedere paragrafo 4.4)
<i>Patologie del sistema emolinfopoietico:</i>	
Non comuni:	Trombocitopenia
Rare:	Anemia, leucopenia, neutropenia, pancitopenia*
Molto rare:	Anemia aplastica*
<i>Disturbi del sistema immunitario:</i>	
Comuni:	Reazioni allergiche (vedere Patologie della cute e del tessuto sottocutaneo), formazione di autoanticorpi*
Non comuni:	Vasculite sistemica (inclusa vasculite associata agli anticorpi citoplasmatici antineutrofili)
Rare:	Gravi reazioni allergiche ed anafilattiche (inclusi angioedema e broncospasmo), sarcoidosi
Non nota:	Sindrome da attivazione dei macrofagi*, peggioramento dei sintomi di dermatomiosite
<i>Patologie del sistema nervoso:</i>	
Rare:	Convulsioni Episodi di demielinizzazione del SNC indicativi di sclerosi multipla oppure di situazioni localizzate di demielinizzazione quali neurite ottica e mielite trasversa (vedere paragrafo 4.4)
Molto rare:	Eventi di demielinizzazione a livello periferico, incluse la sindrome di Guillain-Barré, la polineuropatia demielinizzante infiammatoria cronica, la polineuropatia demielinizzante e la neuropatia motoria multi focale (vedere paragrafo 4.4)

<i>Patologie dell'occhio:</i>	
Non comuni:	Uveite, sclerite
<i>Patologie cardiache:</i>	
Rare:	Insufficienza cardiaca congestizia (vedere paragrafo 4.4)
<i>Patologie respiratorie, toraciche e mediastiniche:</i>	
Non comuni:	Patologie polmonari interstiziali (inclusa polmonite e fibrosi polmonare)*
<i>Patologie epato-biliari:</i>	
Rare:	Enzimi epatici elevati, epatite autoimmune
<i>Patologie della cute e del tessuto sottocutaneo:</i>	
Comuni:	Prurito
Non comuni:	Angioedema, orticaria, rash, rash psoriasiforme, psoriasi (inclusa nuova insorgenza o peggioramento, e pustolosa, primariamente palmo-plantare)
Rare:	Vasculite cutanea (inclusa vasculite leucocitoclastica), sindrome di Steven-Johnson, eritema multiforme
Molto rare:	Necrolisi tossica epidermica
<i>Patologie del sistema muscoloscheletrico e del tessuto connettivo:</i>	
Rare:	Lupus eritematoso cutaneo subacuto, lupus eritematoso discoide, sindrome lupus-simile
<i>Patologie sistemiche e condizioni relative alla sede di somministrazione:</i>	
Molto comuni:	Reazioni nel sito di iniezione (inclusi sanguinamento, ecchimosi, eritema, prurito, dolore, gonfiore)*
Comuni:	Febbre

*vedere "Descrizione delle reazioni avverse selezionate", in basso.

Descrizione delle reazioni avverse selezionate

Tumori maligni e disordini linfoproliferativi

Durante gli studi clinici condotti con etanercept per una durata di circa 6 anni su 4.114 pazienti affetti da artrite reumatoide, inclusi 231 pazienti trattati con etanercept in associazione a metotrexato in uno studio con controllo attivo di 2 anni, sono stati osservati 129 nuovi tumori maligni di vario tipo. La frequenza e l'incidenza osservate in questi studi clinici sono state simili a quelle attese per la popolazione studiata. Un totale di 2 tumori maligni sono stati riportati in studi clinici della durata di circa 2 anni che hanno coinvolto 240 pazienti affetti da artrite psoriasica trattati con etanercept. In studi clinici condotti per più di due anni su 351 pazienti affetti da spondilite anchilosante, sono stati riportati 6 tumori maligni in pazienti trattati con etanercept. In un gruppo di 2.711 pazienti con psoriasi a placche trattati con etanercept in studi in doppio cieco e in aperto della durata fino a 2,5 anni sono stati riportati 30 tumori maligni e 43 tumori cutanei non melanomici.

In un gruppo di 7.416 pazienti trattati con etanercept in studi clinici nell'artrite reumatoide, artrite psoriasica, spondilite anchilosante e psoriasi sono stati riportati 18 linfomi.

Segnalazioni di vari tumori maligni (incluso carcinoma della mammella e del polmone, e linfoma) sono state ricevute anche nel periodo post-marketing (vedere paragrafo 4.4).

Reazioni nel sito di iniezione

Rispetto al placebo, i pazienti con malattie reumatiche trattati con etanercept hanno mostrato un'incidenza significativamente più alta di reazioni nel sito di iniezione (36% contro 9%). Le reazioni nel sito di iniezione si sono di solito verificate durante il primo mese. La durata media variava approssimativamente da 3 a 5 giorni. La maggior parte delle reazioni nel sito di iniezione verificatesi nei gruppi che hanno ricevuto etanercept non sono state trattate mentre la maggior parte dei pazienti che sono stati sottoposti a terapia, ha ricevuto preparazioni topiche come corticosteroidi, o antistaminici orali. Inoltre, alcuni pazienti hanno sviluppato reazioni di richiamo nel sito di iniezione caratterizzate da una reazione cutanea nel punto di iniezione più recente, insieme ad una comparsa simultanea di reazioni nel sito di iniezione dei precedenti punti di iniezione. Di solito, queste reazioni sono state transitorie e non si sono ripresentate durante il trattamento.

Durante le prime 12 settimane di trattamento degli studi clinici controllati in pazienti con psoriasi a placche, circa il 13,6% dei pazienti trattati con etanercept ha sviluppato reazioni nel sito di iniezione rispetto al 3,4% dei pazienti trattati con placebo.

Infezioni gravi

In studi controllati con placebo non è stato osservato alcun aumento dell'incidenza delle infezioni gravi (letali, pericolose per la vita o richiedenti ospedalizzazione o antibiotici per via endovenosa). Infezioni gravi si sono verificate nel 6,3% dei pazienti affetti da artrite reumatoide trattati con etanercept fino a 48 mesi. Queste includono ascesso (in vari siti), batteriemia, bronchite, borsite, cellulite, colecistite, diarrea, diverticolite, endocardite (sospetta), gastroenterite, epatite B, herpes zoster, ulcera della gamba, infezione della bocca, otite, osteomielite, peritonite, polmonite, pielonefrite, sepsi, artrite settica, sinusite, infezioni cutanee, ulcera cutanea, infezione del tratto urinario, vasculite ed infezione della ferita. In uno studio clinico con controllo attivo di due anni in cui i pazienti sono stati trattati con etanercept da solo o con metotrexato da solo o con etanercept in associazione con metotrexato, il tasso di infezioni gravi è risultato essere simile tra i gruppi trattati. Comunque non si può escludere che la associazione di etanercept con metotrexato possa essere associata ad un aumento del tasso di infezioni.

Non ci sono state differenze nell'incidenza delle infezioni tra i pazienti trattati con etanercept e quelli trattati con placebo per la psoriasi a placche negli studi clinici controllati con placebo della durata fino a 24 settimane. Sono state riscontrate infezioni gravi comprese cellulite, gastroenteriti, polmoniti, colecistiti, osteomieliti, gastriti, appendicit, fasciti streptococciche, miositi, shock settico, diverticolite e ascessi nei pazienti trattati con etanercept. Negli studi sull'artrite psoriasica in doppio cieco e in aperto, 1 paziente ha riportato un'infezione grave (polmonite).

Durante l'uso di etanercept sono state riportate infezioni gravi e fatali; i patogeni riscontrati includono batteri, micobatteri (incluso quello tubercolare), virus e funghi. Alcune si sono verificate entro poche settimane dall'inizio del trattamento con etanercept in pazienti che avevano condizioni predisponenti di base (es. diabete, insufficienza cardiaca congestizia, anamnesi di infezioni in atto o croniche) in aggiunta alla loro artrite reumatoide (vedere paragrafo 4.4). Il trattamento con etanercept può far aumentare la mortalità in pazienti con sepsi diagnosticata.

Sono state riportate infezioni opportunistiche in associazione a etanercept incluse infezioni fungine invasive, parassitarie (comprese le protozoarie), virali (compreso herpes zooster), batteriche (incluse *Listeria* e *Legionella*) e micobatteriche atipiche. In un insieme di dati raccolti in studi clinici, l'incidenza complessiva di infezioni opportunistiche è stata dello 0,09% per 15.402 soggetti che avevano ricevuto etanercept. Il tasso regolato in base all'esposizione è stato di 0,06 eventi per 100 pazienti-anno. Nell'esperienza postmarketing, circa la metà di tutti i casi di infezioni

opportunistiche globali sono state infezioni fungine invasive. Le infezioni fungine invasive più comunemente riportate comprendevano *Candida*, *Pneumocystis*, *Aspergillus* e *Histoplasma*. Le infezioni fungine invasive costituiscono più della metà degli eventi fatali tra i pazienti che hanno sviluppato infezioni opportunistiche. La maggior parte dei casi con esito fatale è stato nei pazienti con polmonite da *Pneumocystis*, infezioni fungine sistemiche aspecifiche e aspergillosi (vedere paragrafo 4.4).

Autoanticorpi

Campioni di siero dei pazienti adulti sono stati testati per gli autoanticorpi in diversi momenti. Tra i pazienti affetti da artrite reumatoide sottoposti al test per gli anticorpi antinucleo (ANA), la percentuale dei pazienti che ha sviluppato una nuova positività agli ANA ($\geq 1:40$) è risultata più alta tra i pazienti trattati con etanercept (11%) rispetto ai pazienti trattati con placebo (5%). La percentuale dei pazienti che hanno sviluppato una nuova positività agli anticorpi anti DNA-doppia elica è risultata ancora più elevata mediante il test radioimmunologico (15% dei pazienti trattati con etanercept contro il 4% dei pazienti trattati con placebo) e mediante il test *Crithidia luciliae* (3% dei pazienti trattati con etanercept comparato a nessuno dei pazienti trattati con placebo). La percentuale dei pazienti trattati con etanercept che ha sviluppato anticorpi anticardiolipina ha subito un incremento simile a quello osservato in pazienti trattati con placebo. L'impatto del trattamento a lungo termine con etanercept sullo sviluppo di malattie autoimmunitarie è sconosciuto.

Raramente è stato segnalato, in alcuni pazienti, inclusi quelli con fattore reumatoide positivo, lo sviluppo di altri autoanticorpi in associazione con una sindrome lupus-simile o reazioni cutanee compatibili da un punto di vista clinico e bioptico con un lupus cutaneo subacuto o con un lupus discoidale.

Pancitopenia e anemia aplastica

Vi sono state segnalazioni post-marketing di pancitopenia e anemia aplastica, alcune delle quali ad esito fatale (vedere paragrafo 4.4).

Patologie polmonari interstiziali

Vi sono state segnalazioni post-marketing di patologie interstiziali polmonari (inclusa polmonite e fibrosi polmonare) alcune delle quali hanno avuto esiti fatali.

Trattamento concomitante con anakinra

In studi in cui i pazienti adulti sono stati trattati contemporaneamente con etanercept più anakinra, è stata osservata un'incidenza maggiore di infezioni gravi rispetto ad etanercept da solo ed il 2% dei pazienti (3/139) hanno sviluppato neutropenia (conta assoluta dei neutrofili $< 1000/\text{mm}^3$). Un paziente neutropenico ha sviluppato cellulite che si è risolta dopo ospedalizzazione (vedere paragrafi 4.4 e 4.5).

Popolazione pediatrica

Effetti indesiderati in pazienti pediatrici affetti da artrite idiopatica giovanile.

Generalmente, gli eventi avversi in pazienti pediatrici affetti da artrite idiopatica giovanile sono stati simili per frequenza e tipologia a quelli osservati in pazienti adulti. Le differenze rispetto agli adulti ed altre considerazioni particolari sono discusse nei paragrafi successivi.

I tipi di infezioni osservate durante gli studi clinici in pazienti affetti da artrite idiopatica giovanile con età compresa fra i 2 e i 18 anni erano generalmente da lievi a moderati e simili a quelle comunemente osservate in una popolazione pediatrica ambulatoriale. Gli eventi avversi gravi riportati comprendevano varicella con segni e sintomi di meningite asettica risoltasi senza postumi (vedere anche paragrafo 4.4), appendicite, gastroenterite, depressione/alterazioni della personalità, ulcera cutanea, esofagite/gastrite, shock settico da streptococco di gruppo A, diabete mellito di tipo I, infezione del tessuto molle ed infezione di ferite chirurgiche.

In uno studio su bambini affetti da artrite idiopatica giovanile di età compresa dai 4 ai 17 anni, 43 bambini su 69 (62%) hanno sviluppato una infezione mentre ricevevano etanercept durante i 3 mesi dello studio (parte 1 in aperto) e la frequenza e la gravità delle infezioni è stata simile in 58 pazienti

che hanno completato la terapia nell'estensione in aperto di 12 mesi. La tipologia e la proporzione di eventi avversi in pazienti affetti da artrite idiopatica giovanile sono state simili a quelle osservate negli studi con etanercept su pazienti adulti affetti da artrite reumatoide e sono state per la maggior parte lievi. Molti eventi avversi sono stati riportati più comunemente nei 69 pazienti affetti da artrite idiopatica giovanile che assumevano etanercept per 3 mesi in confronto ai 349 adulti affetti da artrite reumatoide. Questi comprendevano cefalea (19% dei pazienti, 1,7 eventi per paziente/anno), nausea (9%, 1,0 evento per paziente/anno), dolore addominale (19%, 0,74 eventi per paziente/anno) e vomito (13%, 0,74 eventi per paziente/anno).

Sono stati riportati 4 casi di sindrome da attivazione dei macrofagi negli studi clinici sull'artrite idiopatica giovanile.

Nell'esperienza post-marketing ci sono stati casi di malattia infiammatoria intestinale e uveiti nei pazienti affetti da JIA trattati con etanercept, incluso un numero molto limitato di casi con rechallenge positivo (vedere paragrafo 4.4).

Effetti indesiderati in pazienti pediatrici affetti da psoriasi a placche

In uno studio della durata di 48-settimane condotto su 211 bambini di età compresa tra 4 e 17 anni affetti da psoriasi pediatrica a placche, gli eventi avversi riportati sono stati simili a quelli visti in studi precedenti negli adulti affetti da psoriasi a placche.

Segnalazione delle reazioni avverse sospette

La segnalazione delle reazioni avverse sospette che si verificano dopo l'autorizzazione del medicinale è importante, in quanto permette un monitoraggio continuo del rapporto beneficio/rischio del medicinale. Agli operatori sanitari è richiesto di segnalare qualsiasi reazione avversa sospetta tramite **il sistema nazionale di segnalazione riportato nell'Allegato V.**

4.9 Sovradosaggio

Durante gli studi clinici su pazienti affetti da artrite reumatoide non sono state osservate dosi-limite di tossicità. La più alta dose valutata è stata una dose di carico endovenosa di 32 mg/m² seguita da una dose sottocutanea di 16 mg/m² somministrata due volte a settimana. Un paziente affetto da artrite reumatoide si è erroneamente auto-somministrato 62 mg di etanercept per via sottocutanea due volte a settimana per 3 settimane, senza sperimentare effetti indesiderati. Non si conosce l'antidoto per etanercept.

5. PROPRIETÀ FARMACOLOGICHE

5.1 Proprietà farmacodinamiche

Categoria farmacoterapeutica: immunosoppressori, inibitori del fattore di necrosi tumorale α (TNF- α)
codice ATC: L04AB01

Erelzi è un medicinale biosimilare. Informazioni più dettagliate sono disponibili sul sito web dell'Agenzia europea dei medicinali <http://www.ema.europa.eu>.

Il fattore di necrosi tumorale (TNF) è una citochina predominante nel processo infiammatorio dell'artrite reumatoide. Elevati livelli di TNF sono stati anche trovati nella sinovia e nelle placche psoriasiche di pazienti con artrite psoriasica e nel siero e nel tessuto sinoviale di pazienti con spondilite anchilosante. Nella psoriasi a placche, l'infiltrazione di cellule infiammatorie, comprese le cellule T, porta ad un aumento dei livelli di TNF nelle lesioni psoriasiche rispetto ai livelli presenti nella cute non affetta. Etanercept è un inibitore competitivo del legame del TNF ai propri recettori cellulari superficiali e perciò inibisce l'attività biologica del TNF. Il TNF e la linfo-tossina sono citochine pro-infiammatorie che si legano a due distinti recettori cellulari superficiali: i recettori del fattore di necrosi tumorale (TNFR) da 55 kilodalton (p55) e da 75 kilodalton (p75). Entrambi i TNFR esistono naturalmente nelle forme legate alla membrana e solubile. Si pensa che i TNFR nella forma

solubile regola l'attività biologica del TNF.

Il TNF e la linfotossina esistono prevalentemente come omotrimeri con la loro attività biologica che dipende dal legame crociato ai TNFR superficiali cellulari. I recettori solubili dimerici, come l'etanercept, possiedono una affinità di legame per il TNF più alta di quella dei recettori monomerici e sono inibitori competitivi notevolmente più potenti del legame del TNF con i propri recettori cellulari. Inoltre, l'utilizzo di una regione Fc immunoglobulinica come elemento di fusione nella costruzione di un recettore dimerico, conferisce una più lunga emivita plasmatica.

Meccanismo d'azione

Gran parte della patologia articolare nell'artrite reumatoide e nella spondilite anchilosante e della patologia cutanea nella psoriasi a placche è mediata da molecole pro-infiammatorie che sono collegate in un network controllato dal TNF. Si pensa che il meccanismo d'azione dell'etanercept consista in una inibizione competitiva del legame del TNF ai recettori superficiali TNFR, che previene le risposte cellulari mediate dal TNF rendendo il TNF biologicamente inattivo. Etanercept può anche modulare le risposte biologiche controllate da molecole addizionali a cascata (es. citochine, molecole di adesione o proteinasi) che sono indotte o regolate dal TNF.

Efficacia e sicurezza clinica

In questa sezione sono presentati dati da quattro studi clinici randomizzati controllati negli adulti con artrite reumatoide, uno studio negli adulti con artrite psoriasica, uno studio negli adulti con spondilite anchilosante, uno studio negli adulti con spondiloartrite assiale non radiografica, quattro studi negli adulti con psoriasi a placche, tre studi nell'artrite idiopatica giovanile ed uno studio nei pazienti pediatrici con psoriasi a placche.

Pazienti adulti con artrite reumatoide

L'efficacia di etanercept è stata valutata in uno studio randomizzato, in doppio-cieco, controllato con placebo. Lo studio ha valutato 234 pazienti adulti affetti da artrite reumatoide in fase attiva, che non avevano risposto alla terapia con almeno uno ma non più di quattro medicinali antireumatici modificanti la malattia (DMARD). Dosi di 10 mg o 25 mg di etanercept o placebo sono state somministrate per via sottocutanea due volte a settimana per 6 mesi consecutivi. I risultati di questo studio clinico controllato sono stati espressi in percentuale di miglioramento dell'artrite reumatoide utilizzando il criterio di risposta dell'American College of Rheumatology (ACR).

Le risposte ACR 20 e 50 sono state maggiori in pazienti trattati con etanercept a 3 ed a 6 mesi, che in pazienti trattati con placebo (ACR 20: etanercept 62% e 59%, placebo 23% e 11% rispettivamente a tre e 6 mesi; ACR 50: etanercept 41% e 40%, placebo 8% e 5% rispettivamente a tre e sei mesi; $p < 0,01$ etanercept versus placebo a tutti gli intervalli di tempo sia per le risposte ACR 20 che ACR 50).

Circa il 15% dei pazienti che hanno ricevuto etanercept hanno raggiunto una risposta ACR 70 al 3° mese ed al 6° mese, rispetto a meno del 5% dei soggetti del braccio placebo. Tra i pazienti che hanno ricevuto etanercept, le risposte cliniche sono state generalmente osservate tra 1 e 2 settimane successive all'inizio della terapia e quasi tutte si sono verificate entro 3 mesi. È stata osservata una dose risposta: i risultati ottenuti con 10 mg sono stati intermedi tra il placebo e 25 mg. Etanercept è risultato significativamente migliore del placebo in tutti i parametri dei criteri ACR, così come nelle altre valutazioni dell'attività della malattia dell'artrite reumatoide non comprese nei criteri di risposta ACR come, per esempio, la rigidità mattutina. Durante lo studio è stato somministrato, ogni 3 mesi, un "Health Assessment Questionnaire" (HAQ), che comprendeva disabilità, vitalità, salute mentale, condizioni di salute generali e sotto-dominii riguardanti le condizioni di salute artrite-correlate. Tutti i sotto-dominii del HAQ migliorarono nei pazienti trattati con etanercept, confrontati con i controlli a 3 ed a 6 mesi.

Dopo l'interruzione di etanercept i sintomi dell'artrite generalmente ritornano entro un mese.

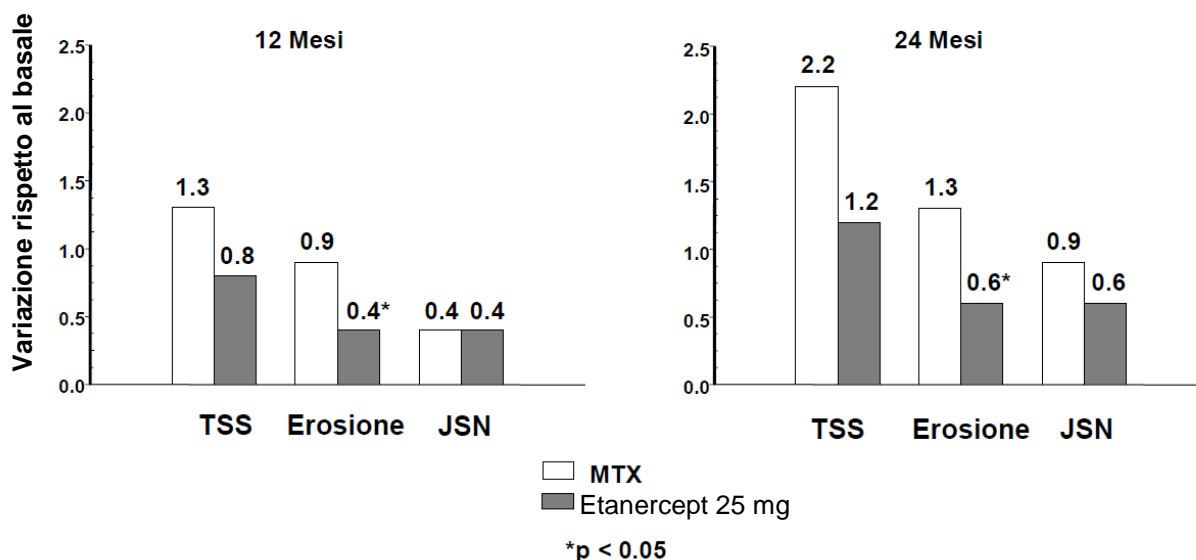
Il ripristino del trattamento con etanercept dopo una interruzione fino a 24 mesi porta alla medesima entità di risposte dei pazienti che hanno ricevuto etanercept senza interruzione della terapia basandosi sui risultati degli studi in aperto. Sono state osservate risposte durature mantenute fino a 10 anni

nell'estensione della terapia negli studi clinici in aperto nel caso in cui i pazienti hanno ricevuto etanercept senza interruzione.

L'efficacia di etanercept è stata confrontata con il metotrexato in un terzo studio randomizzato, con controllo attivo, avente come obiettivo primario la valutazione radiografica in cieco, in 632 pazienti adulti con artrite reumatoide in fase attiva (presente da < 3 anni) che non avevano mai ricevuto il trattamento con metotrexato. Dosi di 10 mg o 25 mg di etanercept sono state somministrate per via sottocutanea (SC) due volte a settimana fino a 24 mesi. Le dosi di metotrexato sono state aumentate da 7,5 mg/settimana fino ad un massimo di 20 mg/settimana nel corso delle prime 8 settimane dello studio e proseguite fino a 24 mesi. Il miglioramento clinico con etanercept 25 mg, compreso l'inizio dell'effetto entro 2 settimane, è stato simile a quello osservato negli studi precedenti, ed è stato mantenuto fino a 24 mesi. Al basale i pazienti avevano un moderato grado di disabilità, con un punteggio medio di HAQ compreso tra 1,4 e 1,5. Il trattamento con etanercept 25 mg ha determinato un sostanziale miglioramento a 12 mesi, con il 44% circa dei pazienti che hanno raggiunto un punteggio HAQ normale (inferiore a 0,5). Tale miglioramento è stato mantenuto durante il 2° anno di questo studio.

In questo studio, il danno strutturale dell'articolazione è stato valutato con metodo radiografico ed espresso come cambiamento nel Total Sharp Score (TSS) che comprende il tasso di erosione ed il tasso di riduzione dello spazio articolare (JSN). Le radiografie di mani/polsi e piedi sono state lette all'inizio dello studio ed a 6, 12 e 24 mesi. La dose di 10 mg di etanercept ha avuto un effetto consistentemente minore sul danno strutturale rispetto alla dose da 25 mg. La dose di 25 mg di etanercept ha avuto un effetto significativamente superiore sul tasso di erosione sia a 12 che a 24 mesi rispetto al metotrexato. Le differenze nel TSS e nel JSN non sono risultate statisticamente significative tra metotrexato ed etanercept 25 mg. I risultati sono mostrati nella seguente figura:

Progressione radiografica: confronto di etanercept vs metotrexato (MTX) in pazienti con artrite reumatoide della durata < 3 anni



In un ulteriore studio clinico randomizzato in doppio cieco con controllo attivo, l'efficacia clinica, la sicurezza e la progressione radiografica in pazienti con artrite reumatoide trattati con il solo etanercept (25 mg due volte a settimana), con il solo metotrexato (da 7,5 a 20 mg a settimana, dose media 20 mg) e con la associazione di etanercept e metotrexato, iniziati contemporaneamente, sono state comparate in 682 pazienti adulti affetti da artrite reumatoide attiva da un periodo compreso tra i 6 mesi e i 20 anni (media 5 anni) che avevano mostrato una risposta inadeguata ad almeno un medicinale antireumatico modificante la malattia (DMARD) diverso da metotrexato.

I pazienti nel gruppo terapeutico di etanercept in associazione con metotrexato hanno avuto una risposta ACR 20, ACR 50, ACR 70 e un miglioramento dei punteggi DAS e HAQ, sia a 24 che a

52 settimane significativamente più alta rispetto ai pazienti di entrambi i gruppi trattati in monoterapia (i risultati sono mostrati nella tavola sotto riportata). Sono stati inoltre osservati vantaggi significativi dopo 24 mesi per etanercept in associazione con metotrexato rispetto ad etanercept in monoterapia e metotrexato in monoterapia.

Risultati sull'efficacia clinica a 12 mesi: confronto etanercept vs. metotrexato vs. etanercept in associazione con metotrexato in pazienti con artrite reumatoide da un periodo compreso tra i 6 mesi e i 20 anni

Endpoint		Metotrexato (n = 228)	Etanercept (n = 223)	Etanercept + Metotrexato (n = 231)
ACR Risposte ^a	ACR 20	58,8%	65,5%	74,5% ^{†,φ}
	ACR 50	36,4%	43,0%	63,2% ^{†, φ}
	ACR 70	16,7%	22,0%	39,8% ^{†, φ}
DAS	Punteggio basale ^b	5,5	5,7	5,5
	Punteggio settimana 52 ^b	3,0	3,0	2,3 ^{†, φ}
	Remissione ^c	14%	18%	37% ^{†, φ}
HAQ	Basale	1,7	1,7	1,8
	Settimana 52	1,1	1,0	0,8 ^{†, φ}

a: I pazienti che non hanno completato i 12 mesi di studio sono stati considerati non responder.

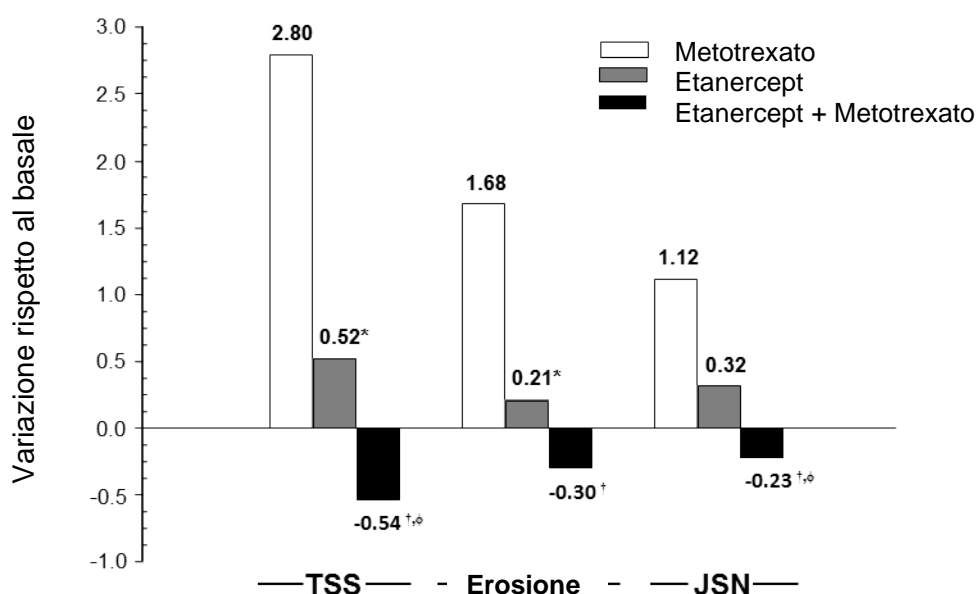
b: I valori per Disease Activity Score (DAS) sono le medie.

c: La remissione è definita come DAS < 1,6

Valori di p nei confronti a coppie: [†] = p < 0,05 per il confronto di etanercept + metotrexato vs metotrexato e ^φ = p < 0,05 per il confronto di etanercept + metotrexato vs etanercept

La progressione radiografica a 12 mesi è stata significativamente inferiore nel gruppo trattato con etanercept rispetto al gruppo trattato con metotrexato, mentre la associazione dei due è risultata significativamente migliore di entrambe le monoterapie nel rallentare la progressione radiografica (vedi figura sotto riportata).

Progressione radiografica: confronto tra etanercept vs metotrexato vs etanercept in associazione con metotrexato in pazienti con artrite reumatoide da un periodo compreso tra i 6 mesi e i 20 anni (risultati a 12 mesi)



Valori di p nei confronti a coppie: * = $p < 0,05$ per il confronto di etanercept vs metotrexato, † = $p < 0,05$, per il confronto di etanercept + metotrexato vs metotrexato e $\phi = p < 0,05$, per il confronto di etanercept + metotrexato vs etanercept.

Sono stati inoltre osservati vantaggi significativi dopo 24 mesi per etanercept in associazione con metotrexato rispetto ad etanercept in monoterapia e metotrexato in monoterapia. Analogamente, vantaggi significativi per etanercept in monoterapia rispetto a metotrexato in monoterapia, sono stati osservati dopo 24 mesi.

In un'analisi nella quale tutti i pazienti che sono usciti dallo studio per qualunque motivo sono stati considerati come se avessero avuto una progressione radiologica, la percentuale di pazienti senza progressione (cambiamento di TSS $\leq 0,5$) a 24 mesi è stata maggiore nel gruppo trattato con etanercept in associazione con metotrexato rispetto al gruppo trattato con solo etanercept e con solo metotrexato (62%, 50%, e 36%, rispettivamente; $p < 0,05$). La differenza fra il gruppo trattato con solo etanercept e il gruppo trattato con solo metotrexato era anche significativa ($p < 0,05$). Fra i pazienti che hanno completato i 24 mesi interi di terapia nello studio, i tassi di non progressione sono stati rispettivamente 78%, 70%, e 61%.

La sicurezza e l'efficacia di 50 mg di etanercept (due iniezioni SC da 25 mg) somministrate una volta a settimana sono state valutate in uno studio controllato in doppio cieco di 420 pazienti con Artrite Reumatoide attiva. In questo studio, 53 pazienti hanno ricevuto placebo, 214 pazienti hanno ricevuto 50 mg di etanercept una volta a settimana e 153 pazienti hanno ricevuto 25 mg di etanercept due volte a settimana. Il profilo di sicurezza e l'efficacia dei due regimi di trattamento con etanercept sono risultati comparabili all'8ª settimana, per i loro effetti sui segni e sintomi dell'artrite reumatoide; i dati alla 16ª settimana non hanno mostrato comparabilità (non-inferiorità) tra i due regimi. Un'iniezione singola di 50 mg /ml di etanercept si è dimostrata bioequivalente a due iniezioni simultanee da 25 mg/ml.

Pazienti adulti con artrite psoriasica

L'efficacia di etanercept è stata valutata in uno studio randomizzato, in doppio-cieco, controllato con placebo su 205 pazienti affetti da artrite psoriasica. I pazienti avevano un'età compresa tra i 18 e i 70 anni e presentavano artrite psoriasica in forma attiva (≥ 3 articolazioni tumefatte e ≥ 3 articolazioni dolenti) in almeno una delle seguenti forme: (1) coinvolgimento delle interfalangee distali (DIP); (2) artrite poliarticolare (assenza di noduli reumatoidi e presenza di psoriasi); (3) artrite mutilante; (4) artrite psoriasica asimmetrica; o (5) anchilosi spondilitico-simile. I pazienti presentavano anche psoriasi a placche con un indice di lesione ≥ 2 cm di diametro. I pazienti erano stati precedentemente trattati con FANS (86%), DMARD (80%), e corticosteroidi (24%). I pazienti in terapia con metotrexato (stabile per ≥ 2 mesi) potevano continuare ad una dose stabile di metotrexato ≤ 25 mg/settimana. Dosi di 25 mg di etanercept (basate sugli studi di "dose-finding" nei pazienti affetti da artrite reumatoide) o di placebo sono state somministrate SC due volte a settimana per 6 mesi. Alla fine dello studio in doppio cieco, i pazienti potevano entrare in uno studio di estensione in aperto a lungo termine per una durata totale fino a 2 anni.

Le risposte cliniche sono state espresse come percentuale di pazienti che hanno raggiunto una risposta ACR 20, 50 e 70 e come percentuale di miglioramento secondo i Criteri di Risposta per l'Artrite Psoriasica (PsARC). I risultati sono elencati nella Tabella seguente.

Risposte dei pazienti affetti da artrite psoriasica in uno studio controllato con placebo

		Percentuale di Pazienti	
Risposta		Placebo n = 104	Etanercept ^a n = 101
ACR 20	3°Mese	15	59 ^b
	6°Mese	13	50 ^b
ACR 50	3°Mese	4	38 ^b
	6°Mese	4	37 ^b
ACR 70	3°Mese	0	11 ^b
	6°Mese	1	9 ^c
PsARC	3°Mese	31	72 ^b
	6°Mese	23	70 ^b

a: 25 mg di etanercept SC due volte a settimana

b: $p < 0,001$, etanercept vs placebo

c: $p < 0,01$, etanercept vs placebo

Nei pazienti affetti da artrite psoriasica che hanno ricevuto etanercept, le risposte cliniche sono state evidenti alla prima visita (4 settimane) e si sono mantenute durante i 6 mesi di terapia. Etanercept è stato significativamente migliore rispetto al placebo per tutti gli indici di attività della malattia ($p < 0.001$), e le risposte sono state simili con o senza una terapia concomitante con metotrexato. La qualità della vita nei pazienti affetti da artrite psoriasica è stata valutata ad ogni visita usando l'indice di disabilità HAQ. Il punteggio dell'indice di disabilità era significativamente migliorato a tutte le visite nei pazienti affetti da artrite psoriasica trattati con etanercept, rispetto a quelli trattati con placebo ($p < 0.001$).

Le variazioni radiografiche sono state valutate nello studio sull'artrite psoriasica. Le radiografie delle mani e dei polsi sono state ottenute al basale e ai mesi 6,12 e 24. Il TSS modificato al mese 12 è presentato nella Tabella sotto riportata. In un'analisi nella quale tutti i pazienti usciti dallo studio per qualsiasi ragione sono stati considerati come se avessero avuto una progressione radiologica, la percentuale di pazienti senza progressione (cambiamento al TSS $\leq 0,5$) al mese 12 era più elevata nel gruppo trattato con etanercept in confronto al gruppo trattato con il placebo (73% vs. 47%, rispettivamente, $p \leq 0,001$). L'effetto di etanercept sulla progressione radiografica era mantenuto nei pazienti che continuavano il trattamento durante il secondo anno. Il rallentamento del danno alle articolazioni periferiche era osservato nei pazienti con coinvolgimento poliarticolare simmetrico delle articolazioni.

Variazione Media (ES) annualizzata dal basale nel total sharp score

Tempo	Placebo (n = 104)	Etanercept (n = 101)
Mese 12	1,00 (0,29)	-0,03 (0,09) ^a

ES = errore standard.

a. $p = 0,0001$.

Il trattamento con etanercept risultava in un miglioramento nella funzione fisica durante il periodo in doppio cieco, e questo beneficio era mantenuto durante l'esposizione a lungo termine per un massimo di 2 anni.

Vi è insufficiente evidenza dell'efficacia di etanercept in pazienti con artropatie simil spondilite anchilosante e artrite psoriasica mutilante a causa del basso numero di pazienti studiati.

Non sono stati effettuati studi in pazienti con artrite psoriasica al dosaggio di 50 mg una volta a settimana. L'evidenza dell'efficacia del dosaggio di una volta a settimana in questa popolazione di pazienti si è basata sui dati degli studi in pazienti con spondilite anchilosante.

Pazienti adulti con spondilite anchilosante

L'efficacia di etanercept nella spondilite anchilosante è stata valutata in 3 studi randomizzati, in

doppio-cieco, che hanno confrontato la somministrazione di etanercept 25 mg due volte a settimana con il placebo. Sono stati arruolati un totale di 401 pazienti di cui 203 trattati con etanercept. Il più ampio di questi studi (n = 277) ha arruolato pazienti che avevano un'età compresa tra i 18 e i 70 anni e presentavano spondilite anchilosante in forma attiva definita come un punteggio ≥ 30 su scala analogico-visiva (VAS) per la media della durata e intensità della rigidità mattutina più un punteggio VAS ≥ 30 per almeno 2 dei seguenti 3 parametri: valutazione globale del paziente; media dei valori VAS per il dolore lombosacrale notturno e complessivo; media di 10 domande del "Bath Ankylosing Spondylitis Functional Index" (BASFI). I pazienti che ricevevano DMARDs, FANS, o corticosteroidi potevano continuarli a dosi stabili. Nello studio non erano inclusi pazienti con anchilosi completa della spina dorsale. Dosi di 25 mg di etanercept (basate su studi per determinare la dose in pazienti con artrite reumatoide) o placebo sono stati somministrati per via sottocutanea due volte la settimana per 6 mesi in 138 pazienti.

La misura primaria di efficacia (ASAS 20) è risultata essere un miglioramento $\geq 20\%$ in almeno 3 dei 4 domini del "Assessment in Ankylosing Spondylitis" (ASAS) (valutazione globale del paziente, dolore lombosacrale, BASFI e infiammazione) ed assenza di peggioramento nel dominio precedente. Le risposte ASAS 50 e ASAS 70 sono state basate sugli stessi criteri con un 50% o un 70% di miglioramento, rispettivamente.

Rispetto al placebo, il trattamento con etanercept ha comportato miglioramenti significativi nel ASAS 20, ASAS 50 e ASAS 70 già a partire da 2 settimane dopo l'inizio della terapia.

Risposte in pazienti con spondilite anchilosante in uno studio controllato con placebo		
	Percentuale di Pazienti	
Risposta	Placebo N = 139	Etanercept N = 138
ASAS 20		
2 settimane	22	46 ^a
3 mesi	27	60 ^a
6 mesi	23	58 ^a
ASAS 50		
2 settimane	7	24 ^a
3 mesi	13	45 ^a
6 mesi	10	42 ^a
ASAS 70:		
2 settimane	2	12 ^b
3 mesi	7	29 ^b
6 mesi	5	28 ^b

a: $p < 0,001$, etanercept vs. placebo

b: $p = 0,002$, etanercept vs. placebo

Tra i pazienti con spondilite anchilosante che hanno ricevuto etanercept, le risposte cliniche erano evidenti già dalla prima visita (2 settimane) e si sono mantenute nei 6 mesi di terapia. Le risposte erano simili nei pazienti che stavano o non stavano assumendo terapie concomitanti al basale.

Risultati simili sono stati ottenuti in due studi sulla spondilite anchilosante di minori dimensioni.

In un quarto studio, in doppio-cieco, controllato con placebo di 356 pazienti con spondilite anchilosante attiva, sono state valutate la sicurezza e l'efficacia di etanercept 50 mg (due iniezioni sottocutanee da 25 mg) somministrato una volta a settimana confrontato con etanercept 25 mg somministrato due volte a settimana. I profili di sicurezza e di efficacia del 50 mg una volta a

settimana e 25 mg due volte a settimana erano simili.

Pazienti adulti con spondiloartrite assiale non radiografica

L'efficacia di etanercept nei pazienti con spondiloartrite assiale non radiografica (nr-AxSpA) è stata valutata in uno studio randomizzato, con una fase in doppio cieco di 12 settimane, controllato con placebo. Lo studio ha valutato 215 pazienti adulti (popolazione intent-to-treat modificata) affetti da spondiloartrite assiale non radiografica attiva (da 18 a 49 anni di età), definiti come pazienti che soddisfacevano i criteri classificativi ASAS di spondiloartrite assiale ma non i criteri New York modificati per SA. I pazienti dovevano anche avere dimostrato una risposta inadeguata o un'intolleranza a due o più medicinali anti-infiammatori non steroidei (FANS). Nel periodo in doppio cieco, i pazienti hanno ricevuto dosi di 50 mg alla settimana di etanercept o di placebo per 12 settimane. La più importante misura in termini di efficacia (ASAS 40) è stata rappresentata da un miglioramento del 40% in almeno tre dei quattro domini ASAS e l'assenza di deterioramento nel quarto dominio. Al periodo in doppio cieco ha fatto seguito un periodo in aperto durante il quale tutti i pazienti hanno ricevuto una dose di 50 mg di etanercept alla settimana per le successive 92 settimane. La RM delle articolazioni sacro iliache e della colonna è stata eseguita per determinare il grado di infiammazione al baseline e alle settimane 12 e 104.

Rispetto al placebo, il trattamento con etanercept ha dimostrato un miglioramento statisticamente significativo come risposta ASAS 40, ASAS 20 e ASAS 5/6. Si è anche rilevato un miglioramento significativo nella risposta ai criteri ASAS di remissione parziale e nei punteggi BASDAI 50. I risultati ottenuti alla settimana 12 sono illustrati nella tabella sottostante.

Risposta di efficacia di uno studio di spondiloartrite assiale non radiografica, controllato con placebo - percentuale di pazienti che hanno raggiunto gli endpoint

Risposte cliniche, in doppio cieco, alla settimana 12	Placebo N = da 106 a 109*	Etanercept N = da 103 a 105*
ASAS** 40	15,7	32,4 ^b
ASAS 20	36,1	52,4 ^c
ASAS 5/6	10,4	33,0 ^a
Remissione parziale ASAS	11,9	24,8 ^c
BASDAI***50	23,9	43,8 ^b

*Alcuni pazienti non hanno fornito dati completi per ciascun endpoint

**ASAS = Assessments in Spondyloarthritis International Society

***Bath Ankylosing Spondylitis Disease Activity Index

a: $p < 0,001$, b: $< 0,01$ e c: $< 0,05$, tra etanercept e placebo rispettivamente

Alla settimana 12, si è osservato un miglioramento statisticamente significativo nel punteggio SPARCC (Spondyloarthritis Research Consortium of Canada) assegnato all'articolazione sacro-iliaca (SIJ) in base alla RM eseguita sui pazienti che ricevevano etanercept. La variazione media corretta rispetto al basale è risultata pari a 3,8 per i pazienti trattati con etanercept ($n = 95$) verso 0,8 per i pazienti trattati con placebo ($n = 105$) ($p < 0,001$). Alla settimana 104, il cambiamento medio rispetto al baseline nel punteggio SPARCC in base alle RMN eseguita sui pazienti che ricevevano etanercept era 4.64 per la SJI ($n = 154$) e 1.40 per la colonna ($n = 154$).

Alla settimana 12, etanercept ha dimostrato, statisticamente, un miglioramento significativamente superiore al basale, rispetto al placebo, nella maggior parte delle valutazioni sulla qualità della vita e funzione fisica correlate alla salute, tra cui BASFI (Bath Ankylosing Spondylitis Functional Index), EuroQol 5D Overall Health State Score e SF-36 Physical Component Score.

Le risposte cliniche nei pazienti con spondiloartrite assiale non radiografica che ricevevano etanercept sono risultate evidenti alla prima visita (2 settimane) e si sono mantenute tali nei 2 anni di terapia. Anche i miglioramenti della qualità della vita e della funzione fisica correlate alla salute si sono mantenuti nei 2 anni di terapia. Dai dati relativi ai 2 anni non sono emersi nuovi problemi di sicurezza. Alla settimana 104, 8 soggetti hanno avuto una progressione allo score di grado 2 bilaterale sull' RX spinale secondo il New York radiological Grade modificato, indicativo di spondiloartropatia assiale.

Pazienti adulti con psoriasi a placche

L'uso di etanercept nei pazienti è raccomandato secondo quanto descritto nel paragrafo 4.1. Nella popolazione studiata, i pazienti che “non hanno risposto a” erano definiti da una risposta insufficiente (PASI < 50 o PGA inferiore a buono), o da un peggioramento della malattia durante il trattamento e che erano stati adeguatamente trattati per un periodo di tempo sufficientemente lungo da valutare la risposta ad almeno ognuna delle tre principali terapie sistemiche secondo la disponibilità.

L'efficacia di etanercept nei confronti di altre terapie sistemiche in pazienti con psoriasi da moderata a grave (responsiva ad altre terapie sistemiche) non è stata valutata in studi di confronto diretto tra etanercept ed altre terapie sistemiche. Invece, la sicurezza e l'efficacia di etanercept sono state valutate in quattro studi randomizzati, in doppio cieco, controllati con placebo. L'endpoint primario di efficacia in tutti e quattro gli studi è stata la percentuale di pazienti che in ciascun gruppo di trattamento ha raggiunto alla 12^a settimana il PASI 75 (cioè un miglioramento di almeno il 75% rispetto al basale nel punteggio dello Psoriasis Area and Severity Index [PASI]).

Lo studio 1 è stato uno studio di fase 2 in pazienti di età \geq ai 18 anni con psoriasi a placche attiva ma clinicamente stabile che interessava un'area di superficie corporea \geq 10%. Centododici pazienti (112) sono stati randomizzati a ricevere una dose di 25 mg di etanercept (n = 57) o di placebo (n = 55) due volte a settimana per 24 settimane.

Lo studio 2 ha valutato 652 pazienti con psoriasi a placche cronica usando gli stessi criteri di inclusione dello studio 1 con l'aggiunta di un Psoriasis Area and Severity Index (PASI) di almeno 10 allo screening. Etanercept è stato somministrato al dosaggio di 25 mg una volta a settimana, 25 mg due volte a settimana o 50 mg due volte a settimana per 6 mesi consecutivi. Durante le prime 12 settimane del periodo di trattamento in doppio cieco, i pazienti hanno ricevuto placebo o uno dei tre dosaggi di etanercept sopra menzionati. Dopo 12 settimane di trattamento, i pazienti del gruppo trattato con placebo hanno iniziato il trattamento con etanercept in cieco (25 mg due volte a settimana); i pazienti dei gruppi in trattamento attivo hanno continuato fino alla settimana 24 con il dosaggio al quale erano stati originariamente randomizzati.

Lo studio 3 ha valutato 583 pazienti ed ha avuto gli stessi criteri di inclusione dello studio 2. I pazienti in questo studio hanno ricevuto una dose di 25 mg o 50 mg di etanercept o placebo due volte a settimana per 12 settimane, dopodiché tutti i pazienti hanno ricevuto 25 mg di etanercept in aperto due volte a settimana per ulteriori 24 settimane.

Lo studio 4 ha valutato 142 pazienti ed ha avuto criteri di inclusione simili a quelli dello studio 2 e 3. I pazienti in questo studio hanno ricevuto una dose di 50 mg di etanercept o placebo una volta a settimana per 12 settimane, dopodiché tutti i pazienti hanno ricevuto 50 mg di etanercept in aperto una volta a settimana per ulteriori 12 settimane.

Nello studio 1, il gruppo trattato con etanercept ha avuto una percentuale significativamente maggiore di pazienti con una risposta PASI 75 alla settimana 12 (30%) rispetto al gruppo trattato con placebo (2%) ($p < 0.0001$). A 24 settimane, il 56% dei pazienti del gruppo trattato con etanercept ha raggiunto il PASI 75 rispetto al 5% dei pazienti trattati con placebo. I risultati principali degli studi 2, 3 e 4 sono mostrati qui di seguito.

Risposte dei pazienti con psoriasi negli studi 2, 3 e 4

Risposta (%)	Studio 2					Studio 3			Studio 4		
	Placebo n = 166 sett.12	-----Etanercept-----				Placebo n = 193 sett. 12	-----Etanercept-----		Placebo n = 46 sett. 12	-----Etanercept-----	
		25 mg	50 mg				25 mg	50 mg		50 mg	50 mg
		Bisett.	Bisett.				Bisett.	Bisett.		Settim.	Settim.
		n = 162	n = 162	n = 164	n = 164		n = 196	n = 196		n = 96	n = 90
		sett.	sett.	sett.	sett.	sett. 12	sett. 12	sett. 12	sett. 12	sett. 24 ^a	
		12	24 ^a	12	24 ^a						
PASI 50	14	58*	70	74*	77	9	64*	77*	9	69*	83
PASI 75	4	34*	44	49*	59	3	34*	49*	2	38*	71
DSGA ^b , clear or almost clear	5	34*	39	49*	55	4	39*	57*	4	39*	64

*p ≤ 0,0001 rispetto al placebo

a. Non è stata effettuata alcuna comparazione statistica verso il placebo alla settimana 24 negli studi 2 e 4 poiché il gruppo originale trattato con placebo ha iniziato a ricevere etanercept 25 mg bisettimanalmente o 50 mg una volta a settimana, dalla settimana 13 alla settimana 24.

b. Dermatologist Static Global Assessment. "Clear" o "Almost clear" definito come 0 o 1 su una scala da 0 a 5.

Tra i pazienti con psoriasi a placche che hanno ricevuto etanercept, risposte significative rispetto al placebo si sono evidenziate al momento della prima visita (2 settimane) e si sono mantenute per le 24 settimane di terapia.

Lo studio 2 prevedeva anche un periodo di sospensione del trattamento durante il quale i pazienti che raggiungevano un miglioramento PASI di almeno il 50% alla settimana 24 interrompevano il trattamento. Durante il periodo di sospensione, i pazienti sono stati tenuti sotto osservazione per il verificarsi di eventi "rebound" (PASI ≥ 150% del basale) e per il tempo di ricaduta (definito come una perdita di almeno metà del miglioramento ottenuto tra il basale e la settimana 24). Durante il periodo di sospensione, i sintomi della psoriasi si sono gradualmente ripresentati con un tempo mediano alla ricaduta di malattia di 3 mesi. Non sono state osservate ricadute caratterizzate da "rebound" e nessun evento avverso grave correlato alla psoriasi. Ci sono state alcune evidenze a supporto del vantaggio di un nuovo trattamento con etanercept nei pazienti che erano inizialmente responsivi al trattamento.

Nello studio 3 la maggior parte dei pazienti (77%) che all' inizio erano stati randomizzati a 50 mg due volte a settimana e che hanno ricevuto alla settimana 12 una dose ridotta a 25 mg di etanercept due volte alla settimana, hanno mantenuto una risposta PASI 75 fino alla settimana 36. Per i pazienti che hanno ricevuto 25 mg 2 volte a settimana durante tutto lo studio, la risposta PASI 75 ha continuato a migliorare tra le settimane 12 e 36.

Nello studio 4, il gruppo trattato con etanercept ha avuto una più alta proporzione di pazienti con PASI 75 alla settimana 12 (38%) rispetto al gruppo trattato con placebo (2%) (p < 0,0001). Per i pazienti che hanno ricevuto 50 mg una volta a settimana durante tutto lo studio, la risposta di efficacia ha continuato a migliorare con il 71% dei pazienti che ha raggiunto un PASI 75 alla settimana 24.

In uno studio a lungo termine (fino a 34 mesi) in aperto nel quale etanercept era somministrato senza interruzione, la risposta clinica era mantenuta e la sicurezza era comparabile a quella negli studi a breve termine.

Un'analisi dei dati degli studi clinici non ha rilevato al basale alcuna caratteristica della malattia che può assistere il clinico nel selezionare l'opzione di dosaggio più appropriata (intermittente o continuo). Di conseguenza, la scelta della terapia continua o intermittente deve basarsi sul giudizio del medico e sui bisogni individuali del paziente.

Anticorpi anti-etanercept

Anticorpi anti etanercept sono stati rilevati nel siero di alcuni soggetti trattati con etanercept. Questi anticorpi sono stati generalmente non-neutralizzanti e transitori. Non sembra esserci correlazione tra lo sviluppo di anticorpi e la risposta clinica o gli eventi avversi.

Popolazione pediatrica

Pazienti pediatrici con artrite idiopatica giovanile

La sicurezza e l'efficacia di etanercept sono state valutate in uno studio in due parti condotto su 69 bambini affetti da artrite idiopatica giovanile a decorso poliarticolare che avevano avuto diversi tipi di esordio dell'artrite idiopatica giovanile (poliartrite, pauciartrite, esordio sistemico). Sono stati arruolati pazienti di età compresa tra i 4 ed i 17 anni affetti da artrite idiopatica giovanile a decorso poliarticolare in fase attiva da moderata a grave, refrattari od intolleranti al metotrexato; i pazienti rimanevano sotto una dose stabile di un singolo medicinale anti-infiammatorio non-steroidale e/o prednisone ($< 0,2$ mg/kg/giorno o massimo 10 mg). Durante la parte 1, tutti i pazienti ricevevano 0,4 mg/kg (massimo 25 mg per dose) di etanercept per via sottocutanea, due volte a settimana. Durante la parte 2, i pazienti che mostravano una risposta clinica al giorno 90, erano randomizzati per continuare etanercept o per ricevere il placebo per quattro mesi, e valutati per la riacutizzazione della malattia. Le risposte sono state valutate utilizzando l'ACR Pedi 30, definito come miglioramento $\geq 30\%$ in almeno tre di sei e un peggioramento $\geq 30\%$ in non più di uno di sei criteri fondamentali JRA, inclusi conta delle articolazioni attive, limitazione del movimento, valutazioni globali di medico e paziente/genitore, valutazione funzionale e velocità di eritrosedimentazione (VES). La riacutizzazione della malattia è stata definita come peggioramento $\geq 30\%$ in tre di sei criteri fondamentali JRA, un miglioramento $\geq 30\%$ in non più di uno di sei criteri fondamentali JRA ed un minimo di due articolazioni attive.

Nella parte 1 dello studio, 51 pazienti su 69 (74%) manifestavano una risposta clinica ed entravano nella parte 2. Nella parte 2, 6 pazienti su 25 (24%) che continuavano con etanercept manifestavano la riacutizzazione della malattia, contro i 20 pazienti dei 26 (77%) che ricevevano il placebo ($p = 0,007$). Dall'inizio della parte 2, il tempo medio alla riacutizzazione è stato ≥ 116 giorni per i pazienti che ricevevano etanercept e 28 giorni per i pazienti che ricevevano il placebo. Dei pazienti che mostravano una risposta clinica al giorno 90 e che entravano nella parte 2 dello studio, alcuni di quelli che rimanevano con etanercept continuavano a migliorare dal 3° mese fino al 7°, mentre quelli che ricevevano il placebo non miglioravano.

In uno studio di estensione sulla sicurezza, in aperto, 58 pazienti pediatrici provenienti dal precedente studio (dall'età di 4 anni al tempo dell'arruolamento) hanno continuato a ricevere etanercept per un periodo di tempo sino a 10 anni. Le percentuali di eventi avversi gravi ed infezioni gravi non sono aumentate con l'esposizione a lungo termine.

La sicurezza a lungo termine di etanercept in monoterapia ($n = 103$), di etanercept con metotrexato ($n = 294$) o del metotrexato in monoterapia ($n = 197$) è stata valutata fino a 3 anni in un registro di 594 bambini di età compresa tra i 2 e i 18 anni con artrite idiopatica giovanile, 39 dei quali avevano un'età compresa tra i 2 e i 3 anni. Complessivamente le infezioni erano segnalate più comunemente nei pazienti trattati con etanercept rispetto a quelli trattati con metotrexato in monoterapia (3,8 versus 2%), e le infezioni associate all'utilizzo di etanercept erano di maggiore gravità.

In un altro studio a singolo braccio, in aperto, 60 pazienti con oligoartrite estesa (15 pazienti dell'età di 2-4 anni, 23 pazienti da 5 a 11 anni e 22 pazienti da 12 a 17 anni), 38 pazienti con artrite correlata ad entesite (12-17 anni di età) e 29 pazienti con artrite psoriasica (12-17 anni di età) sono stati trattati con etanercept alla dose di 0,8 mg/kg (fino ad un massimo di 50 mg per dose), somministrati settimanalmente per 12 settimane. In ciascuno dei sottotipi JIA, la maggior parte dei pazienti rispondeva ai criteri ACR Pedi 30 ed aveva dimostrato miglioramento clinico degli endpoint secondari quali numero di articolazioni dolenti e valutazione complessiva del medico. Il profilo di sicurezza è stato coerente con quello osservato in altri studi JIA.

Non sono stati condotti studi in pazienti con artrite idiopatica giovanile per valutare gli effetti della terapia continua con etanercept in pazienti che non rispondevano entro tre mesi dall'inizio della terapia. Analogamente, non sono stati condotti studi per valutare gli effetti dell'interruzione o della riduzione della dose raccomandata di etanercept, dopo il suo impiego a lungo termine in pazienti con JIA.

Pazienti pediatrici con psoriasi a placche

L'efficacia di etanercept è stata valutata in uno studio randomizzato, in doppio-cieco, controllato con placebo su 211 pazienti pediatrici di età compresa tra 4 e 17 anni con psoriasi a placche da moderata a grave (definita da un punteggio sPGA ≥ 3 , con interessamento del 10% o più del BSA, e PASI ≥ 12). I pazienti eleggibili avevano una storia di trattamento con fototerapia o terapia sistemica o non erano adeguatamente controllati da una terapia topica.

I pazienti hanno ricevuto etanercept 0,8 mg pro chilo (fino a 50 mg) o placebo una volta a settimana per 12 settimane. Alla dodicesima settimana, un maggior numero di pazienti ha avuto risposte di efficacia positiva (cioè PASI 75) nel gruppo randomizzato con etanercept rispetto al gruppo randomizzato con placebo.

Risultati a 12 settimane nella psoriasi pediatrica a placche		
	Etanercept 0,8 mg/kg 1 volta a settimana (N = 106)	Placebo (N = 105)
PASI 75, n (%)	60 (57%) ^a	12 (11%)
PASI 50, n (%)	79 (75%) ^a	24 (23%)
sPGA "clear" or "minimal", n (%)	56 (53%) ^a	14 (13%)

Abbreviazioni: sPGA-*static Physician Global Assessment*.

a. $p < 0,0001$ rispetto al placebo

Dopo il periodo di trattamento di 12 settimane in doppio cieco, tutti i pazienti hanno ricevuto 0,8 mg pro chilo di etanercept (fino a 50 mg) una volta a settimana per ulteriori 24 settimane. Le risposte osservate durante il periodo in aperto sono state simili a quelle osservate nel periodo in doppio cieco.

Durante un periodo di sospensione randomizzato, il numero di pazienti che hanno avuto una recidiva della malattia (perdita di risposta PASI 75) è stato significativamente maggiore nel gruppo di pazienti ri-randomizzati con placebo rispetto a quello del gruppo di pazienti ri-randomizzati con etanercept. Con la terapia continua, le risposte sono state mantenute fino a 48 settimane.

La sicurezza e l'efficacia a lungo termine di etanercept 0,8 mg/kg (fino ad un massimo di 50 mg) una volta a settimana sono state valutate in uno studio di estensione in aperto che coinvolgeva 181 pazienti pediatrici con psoriasi a placche somministrando il prodotto fino a 2 anni oltre le 48 settimane indicate sopra. L'esperienza a lungo termine con etanercept è stata in genere comparabile a quella riscontrata nello studio originale di 48 settimane e non sono emersi nuovi problemi di sicurezza.

5.2 Proprietà farmacocinetiche

I valori sierici di etanercept sono stati valutati con il metodo Enzyme-Linked Immunosorbent Assay (ELISA), che può rilevare sia i prodotti di degradazione che reagiscono con l'ELISA, sia il composto progenitore.

Assorbimento

L'etanercept viene lentamente assorbito dal sito di iniezione sottocutaneo, raggiungendo la massima concentrazione approssimativamente 48 ore dopo una singola dose. La biodisponibilità assoluta è del 76%. Con due dosi settimanali si prevede che le concentrazioni allo steady-state siano approssimativamente due volte maggiori rispetto a quelle osservate dopo dosi singole. Dopo una singola dose sottocutanea di 25 mg di etanercept, la concentrazione sierica massima media osservata in

volontari sani è stata di $1,65 \pm 0,66 \mu\text{g/ml}$ e l'area sotto la curva è stata di $235 \pm 96,6 \mu\text{g}\cdot\text{ora/ml}$.

Nei pazienti con artrite reumatoide trattati, i profili della concentrazione media sierica allo steady state sono stati C_{\max} 2.4 mg/l vs 2.6 mg/l, C_{\min} 1,2 mg/l vs 1.4 mg/l, e AUC parziale 297 mg•ora/l vs 316 mg•ora/l, rispettivamente per 50 mg di etanercept 1 volta a settimana ($n = 21$) vs 25 mg di etanercept due volte a settimana ($n = 16$). In uno studio in aperto, a dose singola, a due trattamenti, in cross-over su volontari sani, etanercept somministrato come iniezione in dose singola da 50 mg/ml è risultato bioequivalente a due iniezioni simultanee da 25 mg/ml.

In un'analisi farmacocinetica di popolazione in pazienti con spondilite anchilosante, le AUCs allo steady state di etanercept sono state 466 $\mu\text{g}\cdot\text{ora/ml}$ e 474 $\mu\text{g}\cdot\text{ora/ml}$, rispettivamente per etanercept 50 mg una volta a settimana ($N = 154$) e 25 mg due volte a settimana ($N = 148$).

Distribuzione

Per descrivere la curva concentrazione-tempo di etanercept è richiesta una curva biesponenziale. Il volume di distribuzione centrale dell'etanercept è di 7,6 litri, mentre il volume di distribuzione allo steady-state è di 10,4 litri.

Eliminazione

L'etanercept viene eliminato lentamente dall'organismo. Ha una lunga emivita, di circa 70 ore. La clearance è approssimativamente di 0,066 litri/ora in pazienti affetti da artrite reumatoide, un po' più bassa del valore di 0,11 litri/ora osservato in volontari sani. Inoltre, la farmacocinetica di etanercept in pazienti affetti da artrite reumatoide, spondilite anchilosante, psoriasi a placche è simile.

Non c'è apparente differenza di farmacocinetica tra maschi e femmine.

Linearità

Non è stata formalmente valutata la proporzionalità della dose, ma non vi è apparente saturazione della clearance nell'ambito del range di dosaggio.

Popolazioni speciali

Insufficienza renale

Sebbene ci sia una eliminazione di radioattività nelle urine dopo somministrazione di etanercept radiomarcato in pazienti e in volontari, non è stato osservato un aumento delle concentrazioni di etanercept in pazienti con insufficienza renale acuta. La presenza di insufficienza renale non deve richiedere alcuna modifica del dosaggio.

Insufficienza epatica

Non sono state osservate concentrazioni di etanercept aumentate in pazienti con insufficienza epatica acuta. La presenza di insufficienza epatica non deve richiedere modifica del dosaggio.

Anziani

L'influenza dell'età avanzata è stata studiata tramite un'analisi farmacocinetica delle concentrazioni plasmatiche di etanercept nell'ambito di questa popolazione. La clearance ed il volume valutati in pazienti di età compresa tra i 65 e gli 87 anni sono risultati simili a quelle stimate in pazienti con meno di 65 anni.

Popolazione pediatrica

Pazienti pediatrici affetti da artrite idiopatica giovanile

In uno studio con etanercept sulla artrite idiopatica giovanile a decorso poliarticolare, 69 pazienti (età comprese tra i 4 ed i 17 anni) hanno ricevuto 0,4 mg pro chilo di etanercept, due volte a settimana per tre mesi. L'andamento delle concentrazioni sieriche fu simile a quello osservato in pazienti adulti affetti da artrite reumatoide. I bambini più giovani (4 anni di età), avevano una clearance ridotta (clearance aumentata quando normalizzata per il peso) in confronto con bambini più grandi (12 anni di età) ed adulti. Una simulazione di dosaggio suggerisce che mentre i bambini più grandi (10-17 anni di età) avrebbero livelli sierici vicini a quelli osservati negli adulti, bambini più piccoli avrebbero livelli apprezzabilmente più bassi.

Pazienti pediatrici affetti da psoriasi a placche

Pazienti pediatrici affetti da psoriasi a placche (età comprese tra i 4 ed i 17 anni) hanno ricevuto 0,8 mg pro chilo di etanercept (fino ad una dose massima di 50 mg a settimana) una volta a settimana per 48 settimane. Le concentrazioni sieriche medie allo steady state variavano da 1,6 a 2,1 mcg/ml alle settimane 12, 24 e 48. Queste concentrazioni medie sieriche nei pazienti con psoriasi pediatrica a placche sono simili a quelle osservate nei pazienti con artrite idiopatica giovanile (trattati con 0,4 mg pro chilo di etanercept, due volte a settimana, fino ad una dose massima di 50 mg a settimana). Queste concentrazioni medie sono simili a quelle osservate nei pazienti adulti con psoriasi a placche trattati con 25 mg di etanercept due volte a settimana.

5.3 Dati preclinici di sicurezza

Durante gli studi tossicologici condotti con etanercept, non si è manifestata una tossicità dose-limite od organo bersaglio. Etanercept è risultato essere non-genotossico in una serie di studi *in vitro* ed *in vivo*. A causa della comparsa di anticorpi neutralizzanti nei roditori, non sono stati condotti con etanercept studi di carcinogenicità e di valutazione standard della fertilità e della tossicità postnatale.

Etanercept non ha causato mortalità o segni di tossicità rilevabili in topi o ratti a seguito di una singola dose sottocutanea di 2000 mg/Kg o di una singola dose endovenosa di 1000 mg/Kg. Etanercept non ha provocato una tossicità dose-limite o organo bersaglio in scimmie cynomolgus a seguito di una somministrazione sottocutanea due volte a settimana per 4 o 26 settimane consecutive ad una dose (15 mg/Kg) risultante in concentrazioni sieriche del medicinale basate sull'AUC che erano più di 27 volte maggiori rispetto a quelle ottenute negli uomini alla dose raccomandata di 25 mg.

6. INFORMAZIONI FARMACEUTICHE

6.1 Elenco degli eccipienti

Acido citrico anidro
Sodio citrato diidrato
Sodio cloruro
Saccarosio
L-lisina cloridrato
Sodio idrossido (per la regolazione del pH)
Acido cloridrico (per la regolazione del pH)
Acqua per preparazioni iniettabili

6.2 Incompatibilità

In assenza di studi di compatibilità, il medicinale non deve essere miscelato con altri medicinali.

6.3 Periodo di validità

30 mesi

6.4 Precauzioni particolari per la conservazione

Conservare in frigorifero (tra 2 °C e 8 °C).

Non congelare.

Tenere le siringhe preriempite e le penne preriempite nell'imballaggio esterno per proteggere il medicinale dalla luce.

Dopo aver preso una siringa dal frigorifero, attendere circa 15-30 minuti per permettere che la soluzione di Erelzi nella siringa raggiunga la temperatura ambiente. Non riscaldarla in alcun altro modo. È quindi raccomandato l'uso immediato.

Erelzi può essere conservato ad una temperatura massima di 25 °C fino a 4 settimane, per una sola volta; dopo tale periodo non può essere riposto nuovamente in frigo. Se non utilizzato nelle 4 settimane fuori dal frigo, Erelzi deve essere gettato.

6.5 Natura e contenuto della confezione

Erelzi soluzione iniettabile in siringa preriempita

Siringa di vetro trasparente di tipo I con ago di acciaio inossidabile da 27 G x ½ " con dispositivo di protezione dell'ago con impugnatura, cappuccio dell'ago in gomma e stantuffo di plastica, contenente 0,5 ml o 1,0 ml di soluzione.

Erelzi 50 mg soluzione iniettabile in penna preriempita

Erelzi è fornito in una siringa preriempita monouso assemblata dentro una penna di forma triangolare con una finestra trasparente ed etichetta (penna SensoReady). La siringa preriempita all'interno della penna è una siringa di vetro trasparente di tipo I con ago di acciaio inossidabile da 27 G x ½ " con cappuccio interno dell'ago in gomma, contenente 1,0 ml di soluzione.

Le confezioni contengono 1, 2 o 4 siringhe preriempite o penne preriempite di Erelzi. Le confezioni multiple contengono 12 (3 scatole da 4) siringhe preriempite o penne preriempite di Erelzi. È possibile che non tutte le confezioni siano commercializzate.

6.6 Precauzioni particolari per lo smaltimento e la manipolazione

Istruzioni per l'uso e la manipolazione di Erelzi siringa preriempita

Prima dell'iniezione bisogna attendere che la siringa preriempita di Erelzi per mono-somministrazione raggiunga la temperatura ambiente (approssimativamente dai 15 ai 30 minuti). Il cappuccio dell'ago non deve essere rimosso mentre si attende che la siringa preriempita raggiunga la temperatura ambiente. La soluzione deve essere da limpida a leggermente opalescente, incolore a leggermente giallastra e può contenere piccole particelle proteiche traslucide o bianche.

Istruzioni dettagliate per la somministrazione sono fornite nel foglio illustrativo, paragrafo 7, "Istruzioni per l'uso di Erelzi siringa preriempita".

Istruzioni per l'uso e la manipolazione di Erelzi penna preriempita SensoReady

Prima dell'iniezione bisogna attendere che le penne preriempite di Erelzi per mono-somministrazione raggiungano la temperatura ambiente (approssimativamente dai 15 ai 30 minuti). Il cappuccio dell'ago non deve essere rimosso mentre si attende che la penna preriempita raggiunga la temperatura ambiente. Guardando attraverso la finestra di ispezione, la soluzione deve apparire da limpida a leggermente opalescente, incolore a leggermente giallastra e può contenere piccole particelle proteiche traslucide o bianche.

Istruzioni dettagliate per la somministrazione sono fornite nel foglio illustrativo, paragrafo 7, "Istruzioni per l'uso di Erelzi penna SensoReady".

Il medicinale non utilizzato ed i rifiuti derivati da tale medicinale devono essere smaltiti in conformità

alla normativa locale vigente.

7. TITOLARE DELL'AUTORIZZAZIONE ALL'IMMISSIONE IN COMMERCIO

Sandoz GmbH
Biochemiestr. 10
A-6250 Kundl
Austria

8. NUMERO(I) DELL'AUTORIZZAZIONE (I) ALL'IMMISSIONE IN COMMERCIO

Erelzi 25 mg soluzione iniettabile in siringa preriempita

EU/1/17/1195/001

EU/1/17/1195/002

EU/1/17/1195/003

EU/1/17/1195/004

Erelzi 50 mg soluzione iniettabile in siringa preriempita

EU/1/17/1195/005

EU/1/17/1195/006

EU/1/17/1195/007

EU/1/17/1195/008

Erelzi 50 mg soluzione iniettabile in penna preriempita

EU/1/17/1195/009

EU/1/17/1195/010

EU/1/17/1195/011

EU/1/17/1195/012

9. DATA DELLA PRIMA AUTORIZZAZIONE/ RINNOVO DELL'AUTORIZZAZIONE

10. DATA DI REVISIONE DEL TESTO

Informazioni più dettagliate su questo medicinale sono disponibili sul sito web dell'Agenzia Europea dei Medicinali: <http://www.ema.europa.eu>

ALLEGATO II

- A. PRODUTTORE(I) DEL(DEI) PRINCIPIO(I) ATTIVO(I)
BIOLOGICO(I) E PRODUTTORE(I) RESPONSABILE(I)
DEL RILASCIO DEI LOTTI**
- B. CONDIZIONI O RESTRIZIONI DI FORNITURA E DI
UTILIZZO**
- C. ALTRE CONDIZIONI E REQUISITI
DELL'AUTORIZZAZIONE ALL'IMMISSIONE IN
COMMERCIO**
- D. CONDIZIONI O LIMITAZIONI PER QUANTO RIGUARDA
L'USO SICURO ED EFFICACE DEL MEDICINALE**

A. PRODUTTORE DEL PRINCIPIO ATTIVO BIOLOGICO E PRODUTTORE RESPONSABILE DEL RILASCIO DEI LOTTI

Nome ed indirizzo del produttore del principio attivo biologico

Sandoz GmbH Schaftenau
Biochemiestrasse 10
A-6336 Langkampfen
AUSTRIA

Nome ed indirizzo del produttore responsabile del rilascio dei lotti

Sandoz GmbH Schaftenau
Biochemiestrasse 10
A-6336 Langkampfen
AUSTRIA

B. CONDIZIONI O RESTRIZIONI DI FORNITURA E DI UTILIZZO

Medicinale soggetto a prescrizione medica limitativa (vedere Allegato I: Riassunto delle Caratteristiche del Prodotto, paragrafo 4.2).

C. ALTRE CONDIZIONI E REQUISITI DELL'AUTORIZZAZIONE ALL'IMMISSIONE IN COMMERCIO

- **Rapporti periodici di aggiornamento sulla sicurezza**

I requisiti definiti per la presentazione dei Rapporti periodici di aggiornamento sulla sicurezza per questo medicinale sono definiti nell'elenco delle date di riferimento per l'Unione europea (elenco EURD) di cui all'articolo 107 c (par. 7) della Direttiva 2001/83/CE e successive modifiche, pubblicato sul portale web dell'Agenzia europea dei medicinali.

D. CONDIZIONI O LIMITAZIONI PER QUANTO RIGUARDA L'USO SICURO ED EFFICACE DEL MEDICINALE

- **Piano di gestione del rischio (RMP)**

Il titolare dell'autorizzazione all'immissione in commercio deve effettuare le attività e gli interventi di farmacovigilanza richiesti e dettagliati nel RMP concordato e presentato nel modulo 1.8.2 dell'autorizzazione all'immissione in commercio e qualsiasi successivo aggiornamento concordato del RMP.

Un RMP aggiornato deve essere presentato:

- su richiesta dell'Agenzia europea per i medicinali;
- ogni volta che il sistema di gestione del rischio è modificato, in particolare a seguito del ricevimento di nuove informazioni che possono portare a un cambiamento significativo del profilo beneficio/rischio o al risultato del raggiungimento di un importante obiettivo (di farmacovigilanza o di minimizzazione del rischio).

- **Misure aggiuntive di minimizzazione del rischio**

Prima del lancio di Erelzi in ciascuno Stato Membro, il titolare dell'autorizzazione all'immissione in commercio deve concordare con l'autorità nazionale competente il contenuto e il formato del programma educativo, comprendente i mezzi di comunicazione, le modalità di distribuzione e

qualsiasi altro aspetto del programma.

Il titolare dell'autorizzazione all'immissione in commercio deve garantire che in ogni Stato Membro in cui Erelzi è in commercio, tutti gli operatori sanitari che possono prescrivere Erelzi abbiano accesso al seguente kit educativo:

- Il **materiale educativo** per gli operatori sanitari e i pazienti riguardante il rischio di errori di somministrazione deve contenere i seguenti elementi chiave:
 - guida all'insegnamento per facilitare il training dei pazienti all'uso sicuro della penna pre-riempita
 - un dispositivo dimostrativo senza ago
 - materiale che ricordi agli operatori sanitari che Erelzi non è destinato all'uso nei bambini e negli adolescenti con peso corporeo inferiore a 62,5 kg
 - materiale istruttivo da condividere con i pazienti (cioè le Istruzioni per l'uso riportate nel foglio illustrativo)
- La **scheda di allerta per il paziente** deve contenere i seguenti messaggi chiave:
 - un'avvertenza per gli operatori sanitari che trattano il paziente in un qualsiasi momento, comprese le situazioni d'emergenza, riguardante l'uso di Erelzi da parte del paziente
 - che il trattamento con Erelzi può aumentare il rischio potenziale di infezioni opportunistiche e tubercolosi (TBC) e insufficienza cardiaca congestizia
 - segni o sintomi del problema di sicurezza e quando rivolgersi a un operatore sanitario
 - i recapiti del prescrittore di Erelzi
 - l'importanza di documentare il nome commerciale e il numero di lotto

ALLEGATO III
ETICHETTATURA E FOGLIO ILLUSTRATIVO

A. ETICHETTATURA

INFORMAZIONI DA RIPORTARE SULL'IMBALLAGGIO ESTERNO**SCATOLA PER CONFEZIONE SINGOLA - SIRINGA PRERIEMPITA DA 25 MG****1. DENOMINAZIONE DEL MEDICINALE**

Erelzi 25 mg soluzione iniettabile in siringa preriempita
etanercept

2. INDICAZIONE DEL (DEI) PRINCIPIO(I) ATTIVO(I)

Ogni siringa preriempita contiene 25 mg di etanercept

3. ELENCO DEGLI ECCIPIENTI

Gli altri eccipienti sono:
Acido citrico anidro, sodio citrato diidrato, sodio cloruro, saccarosio, l-lisina cloridrato, sodio idrossido, acido cloridrico e acqua per preparazioni iniettabili

4. FORMA FARMACEUTICA E CONTENUTO

1 siringa preriempita con dispositivo di protezione dell'ago

2 siringhe preriempite con dispositivo di protezione dell'ago

4 siringhe preriempite con dispositivo di protezione dell'ago

5. MODO E VIA(E) DI SOMMINISTRAZIONE

Leggere il foglio illustrativo prima dell'uso.
Monouso.
Uso sottocutaneo.

Iniezione:
Prima dell'uso, attendere dai 15 ai 30 minuti affinché la soluzione raggiunga la temperatura ambiente.

6. AVVERTENZA PARTICOLARE CHE PRESCRIVA DI TENERE IL MEDICINALE FUORI DALLA VISTA E DALLA PORTATA DEI BAMBINI

Tenere fuori dalla vista e dalla portata dei bambini.

7. ALTRA(E) AVVERTENZA(E) PARTICOLARE (I), OVE NECESSARIO**8. DATA DI SCADENZA**

Scad.

9. PRECAUZIONI PARTICOLARI PER LA CONSERVAZIONE

Conservare in frigorifero.

Non congelare.

Tenere la siringa preriempita nell'imballaggio esterno per proteggere il medicinale dalla luce.

Tenere le siringhe preriempite nell'imballaggio esterno per proteggere il medicinale dalla luce.

10. OVE NECESSARIO, PRECAUZIONI PARTICOLARI PER LO SMALTIMENTO DEL MEDICINALE NON UTILIZZATO O DEI RIFIUTI DERIVATI DA TALE MEDICINALE**11. NOME E INDIRIZZO DEL TITOLARE DELL'AUTORIZZAZIONE ALL'IMMISSIONE IN COMMERCIO**

Sandoz GmbH
Biochemiestr. 10
A-6250 Kundl
Austria

12. NUMERO(I) DELL'AUTORIZZAZIONE (DELLE AUTORIZZAZIONI) ALL'IMMISSIONE IN COMMERCIO

EU/1/17/1195/001

EU/1/17/1195/002

EU/1/17/1195/003

13. NUMERO DI LOTTO

Lotto

14. CONDIZIONE GENERALE DI FORNITURA**15. ISTRUZIONI PER L'USO**

'includere codice QR' + <www.erelzi.eu>

16. INFORMAZIONI IN BRAILLE

Erelzi 25 mg

17. IDENTIFICATIVO UNICO – CODICE A BARRE BIDIMENSIONALE

Codice a barre bidimensionale con identificativo unico incluso.

18. IDENTIFICATIVO UNICO – DATI LEGGIBILI
--

PC:

SN:

NN:

INFORMAZIONI DA RIPORTARE SULL'IMBALLAGGIO ESTERNO**SCATOLA ESTERNA PER CONFEZIONE MULTIPLA (INCLUSA LA BLUE BOX) -
SIRINGA PRERIEMPITA DA 25 MG****1. DENOMINAZIONE DEL MEDICINALE**

Erelzi 25 mg soluzione iniettabile in siringa preriempita
etanercept

2. INDICAZIONE DEL (DEI) PRINCIPIO(I) ATTIVO(I)

Ogni siringa preriempita contiene 25 mg di etanercept

3. ELENCO DEGLI ECCIPIENTI

Gli altri eccipienti sono:
Acido citrico anidro, sodio citrato diidrato, sodio cloruro, saccarosio, l-lisina cloridrato, sodio idrossido, acido cloridrico e acqua per preparazioni iniettabili

4. FORMA FARMACEUTICA E CONTENUTO

Confezione multipla: 12 (3 confezioni da 4) siringhe preriempite con dispositivo di protezione dell'ago

5. MODO E VIA(E) DI SOMMINISTRAZIONE

Leggere il foglio illustrativo prima dell'uso.
Monouso.
Uso sottocutaneo.

Iniezione:
Prima dell'uso, attendere dai 15 ai 30 minuti affinché la soluzione raggiunga la temperatura ambiente.

**6. AVVERTENZA PARTICOLARE CHE PRESCRIVA DI TENERE IL MEDICINALE
FUORI DALLA VISTA E DALLA PORTATA DEI BAMBINI**

Tenere fuori dalla vista e dalla portata dei bambini.

7. ALTRA(E) AVVERTENZA(E) PARTICOLARE (I), OVE NECESSARIO**8. DATA DI SCADENZA**

Scad.

9. PRECAUZIONI PARTICOLARI PER LA CONSERVAZIONE

Conservare in frigorifero.

Non congelare.

Tenere le siringhe preriempite nell'imballaggio esterno per proteggere il medicinale dalla luce.

10. OVE NECESSARIO, PRECAUZIONI PARTICOLARI PER LO SMALTIMENTO DEL MEDICINALE NON UTILIZZATO O DEI RIFIUTI DERIVATI DA TALE MEDICINALE**11. NOME E INDIRIZZO DEL TITOLARE DELL'AUTORIZZAZIONE ALL'IMMISSIONE IN COMMERCIO**

Sandoz GmbH
Biochemiestr. 10
A-6250 Kundl
Austria

12. NUMERO(I) DELL'AUTORIZZAZIONE (DELLE AUTORIZZAZIONI) ALL'IMMISSIONE IN COMMERCIO

EU/1/17/1195/004

13. NUMERO DI LOTTO

Lotto

14. CONDIZIONE GENERALE DI FORNITURA**15. ISTRUZIONI PER L'USO**

'includere codice QR' + <www.erelzi.eu>

16. INFORMAZIONI IN BRAILLE

Erelzi 25 mg

17. IDENTIFICATIVO UNICO – CODICE A BARRE BIDIMENSIONALE

Codice a barre bidimensionale con identificativo unico incluso.

18. IDENTIFICATIVO UNICO – DATI LEGGIBILI
--

PC:
SN:
NN:

INFORMAZIONI DA RIPORTARE SULL'IMBALLAGGIO ESTERNO**SCATOLA INTERMEDIA PER CONFEZIONE MULTIPLA (ESCLUSA LA BLUE BOX) -
SIRINGA PRERIEMPITA DA 25 MG****1. DENOMINAZIONE DEL MEDICINALE**

Erelzi 25 mg soluzione iniettabile in siringa preriempita
etanercept

2. INDICAZIONE DEL (DEI) PRINCIPIO(I) ATTIVO(I)

Ogni siringa preriempita contiene 25 mg di etanercept

3. ELENCO DEGLI ECCIPIENTI

Gli altri eccipienti sono:
Acido citrico anidro, sodio citrato diidrato, sodio cloruro, saccarosio, l-lisina cloridrato, sodio idrossido, acido cloridrico e acqua per preparazioni iniettabili

4. FORMA FARMACEUTICA E CONTENUTO

4 siringhe preriempite con dispositivo di protezione dell'ago. Componente di una confezione multipla.
Non vendibili separatamente.

5. MODO E VIA(E) DI SOMMINISTRAZIONE

Leggere il foglio illustrativo prima dell'uso.
Monouso.
Uso sottocutaneo.

Iniezione:
Prima dell'uso, attendere dai 15 ai 30 minuti affinché la soluzione raggiunga la temperatura ambiente.

**6. AVVERTENZA PARTICOLARE CHE PRESCRIVA DI TENERE IL MEDICINALE
FUORI DALLA VISTA E DALLA PORTATA DEI BAMBINI**

Tenere fuori dalla vista e dalla portata dei bambini.

7. ALTRA(E) AVVERTENZA(E) PARTICOLARE (I), OVE NECESSARIO**8. DATA DI SCADENZA**

Scad.

9. PRECAUZIONI PARTICOLARI PER LA CONSERVAZIONE

Conservare in frigorifero.
Non congelare.

Tenere le siringhe preriempite nell'imballaggio esterno per proteggere il medicinale dalla luce.

10. OVE NECESSARIO, PRECAUZIONI PARTICOLARI PER LO SMALTIMENTO DEL MEDICINALE NON UTILIZZATO O DEI RIFIUTI DERIVATI DA TALE MEDICINALE**11. NOME E INDIRIZZO DEL TITOLARE DELL'AUTORIZZAZIONE ALL'IMMISSIONE IN COMMERCIO**

Sandoz GmbH
Biochemiestr. 10
A-6250 Kundl
Austria

12. NUMERO(I) DELL'AUTORIZZAZIONE (DELLE AUTORIZZAZIONI) ALL'IMMISSIONE IN COMMERCIO

EU/1/17/1195/004

13. NUMERO DI LOTTO

Lotto

14. CONDIZIONE GENERALE DI FORNITURA**15. ISTRUZIONI PER L'USO**

'includere codice QR' + <www.erelzi.eu>

16. INFORMAZIONI IN BRAILLE

Erelzi 25 mg

17. IDENTIFICATIVO UNICO – CODICE A BARRE BIDIMENSIONALE

Codice a barre bidimensionale con identificativo unico incluso.

18. IDENTIFICATIVO UNICO – DATI LEGGIBILI
--

PC:
SN:
NN:

INFORMAZIONI MINIME RICHIESTE PRESENTI SUL BLISTER O STRIP

RETRO DEL VASSOIO - SIRINGA PRERIEMPITA DA 25 MG

1. DENOMINAZIONE DEL MEDICINALE E VIA(E) DI SOMMINISTRAZIONE

Erelzi 25 mg
Iniezione
etanercept

2. NOME DEL TITOLARE DELL'AUTORIZZAZIONE ALL'IMMISSIONE IN COMMERCIO

3. DATA DI SCADENZA

EXP

4. NUMERO DI LOTTO

Lot

5. ALTRO

SC

**INFORMAZIONI MINIME DA APPORRE SUI CONDIZIONAMENTI PRIMARI DI
PICCOLE DIMENSIONI**

ETICHETTA DELLA SIRINGA PRERIEMPITA –SIRINGA PRERIEMPITA DA 25 MG

1. DENOMINAZIONE DEL MEDICINALE E VIA(E) DI SOMMINISTRAZIONE

Erelzi 25 mg
preparazione iniettabile
etanercept
s.c.

2. MODO DI SOMMINISTRAZIONE

3. DATA DI SCADENZA

EXP

4. NUMERO DI LOTTO

Lot

5. CONTENUTO IN PESO, VOLUME O UNITÀ

6. ALTRO

INFORMAZIONI DA RIPORTARE SULL'IMBALLAGGIO ESTERNO**SCATOLA PER CONFEZIONE SINGOLA - SIRINGA PRERIEMPITA DA 50 MG****1. DENOMINAZIONE DEL MEDICINALE**

Erelzi 50 mg soluzione iniettabile in siringa preriempita
etanercept

2. INDICAZIONE DEL (DEI) PRINCIPIO(I) ATTIVO(I)

Ogni siringa preriempita contiene 50 mg di etanercept

3. ELENCO DEGLI ECCIPIENTI

Gli altri eccipienti sono:
Acido citrico anidro, sodio citrato diidrato, sodio cloruro, saccarosio, l-lisina cloridrato, sodio idrossido, acido cloridrico e acqua per preparazioni iniettabili

4. FORMA FARMACEUTICA E CONTENUTO

1 siringa preriempita con dispositivo di protezione dell'ago

2 siringhe preriempite con dispositivo di protezione dell'ago

4 siringhe preriempite con dispositivo di protezione dell'ago

5. MODO E VIA(E) DI SOMMINISTRAZIONE

Leggere il foglio illustrativo prima dell'uso.
Monouso.
Uso sottocutaneo.

Iniezione:
Prima dell'uso, attendere dai 15 ai 30 minuti affinché la soluzione raggiunga la temperatura ambiente.

6. AVVERTENZA PARTICOLARE CHE PRESCRIVA DI TENERE IL MEDICINALE FUORI DALLA VISTA E DALLA PORTATA DEI BAMBINI

Tenere fuori dalla vista e dalla portata dei bambini.

7. ALTRA(E) AVVERTENZA(E) PARTICOLARE (I), OVE NECESSARIO**8. DATA DI SCADENZA**

Scad.

9. PRECAUZIONI PARTICOLARI PER LA CONSERVAZIONE

Conservare in frigorifero.
Non congelare.

Tenere la siringa preriempita nell'imballaggio esterno per proteggere il medicinale dalla luce.
Tenere le siringhe preriempite nell'imballaggio esterno per proteggere il medicinale dalla luce.

10. OVE NECESSARIO, PRECAUZIONI PARTICOLARI PER LO SMALTIMENTO DEL MEDICINALE NON UTILIZZATO O DEI RIFIUTI DERIVATI DA TALE MEDICINALE**11. NOME E INDIRIZZO DEL TITOLARE DELL'AUTORIZZAZIONE ALL'IMMISSIONE IN COMMERCIO**

Sandoz GmbH
Biochemiestr. 10
A-6250 Kundl
Austria

12. NUMERO(I) DELL'AUTORIZZAZIONE (DELLE AUTORIZZAZIONI) ALL'IMMISSIONE IN COMMERCIO

EU/1/17/1195/005
EU/1/17/1195/006
EU/1/17/1195/007

13. NUMERO DI LOTTO

Lotto

14. CONDIZIONE GENERALE DI FORNITURA**15. ISTRUZIONI PER L'USO**

'includere codice QR' + <www.erelzi.eu>

16. INFORMAZIONI IN BRAILLE

Erelzi 50 mg

17. IDENTIFICATIVO UNICO – CODICE A BARRE BIDIMENSIONALE

Codice a barre bidimensionale con identificativo unico incluso.

18. IDENTIFICATIVO UNICO – DATI LEGGIBILI
--

PC:
SN:
NN:

INFORMAZIONI DA RIPORTARE SULL'IMBALLAGGIO ESTERNO**SCATOLA ESTERNA PER CONFEZIONE MULTIPLA (INCLUSA LA BLUE BOX) -
SIRINGA PRERIEMPITA DA 50 MG****1. DENOMINAZIONE DEL MEDICINALE**

Erelzi 50 mg soluzione iniettabile in siringa preriempita
etanercept

2. INDICAZIONE DEL (DEI) PRINCIPIO(I) ATTIVO(I)

Ogni siringa preriempita contiene 50 mg di etanercept

3. ELENCO DEGLI ECCIPIENTI

Gli altri eccipienti sono:
Acido citrico anidro, sodio citrato diidrato, sodio cloruro, saccarosio, l-lisina cloridrato, sodio idrossido, acido cloridrico e acqua per preparazioni iniettabili

4. FORMA FARMACEUTICA E CONTENUTO

Confezione multipla: 12 (3 confezioni da 4) siringhe preriempite con dispositivo di protezione dell'ago

5. MODO E VIA(E) DI SOMMINISTRAZIONE

Leggere il foglio illustrativo prima dell'uso.
Monouso.
Uso sottocutaneo.

Iniezione:
Prima dell'uso, attendere dai 15 ai 30 minuti affinché la soluzione raggiunga la temperatura ambiente.

**6. AVVERTENZA PARTICOLARE CHE PRESCRIVA DI TENERE IL MEDICINALE
FUORI DALLA VISTA E DALLA PORTATA DEI BAMBINI**

Tenere fuori dalla vista e dalla portata dei bambini.

7. ALTRA(E) AVVERTENZA(E) PARTICOLARE (I), OVE NECESSARIO**8. DATA DI SCADENZA**

Scad.

9. PRECAUZIONI PARTICOLARI PER LA CONSERVAZIONE

Conservare in frigorifero.
Non congelare.

Tenere le siringhe preriempite nell'imballaggio esterno per proteggere il medicinale dalla luce.

10. OVE NECESSARIO, PRECAUZIONI PARTICOLARI PER LO SMALTIMENTO DEL MEDICINALE NON UTILIZZATO O DEI RIFIUTI DERIVATI DA TALE MEDICINALE**11. NOME E INDIRIZZO DEL TITOLARE DELL'AUTORIZZAZIONE ALL'IMMISSIONE IN COMMERCIO**

Sandoz GmbH
Biochemiestr. 10
A-6250 Kundl
Austria

12. NUMERO(I) DELL'AUTORIZZAZIONE (DELLE AUTORIZZAZIONI) ALL'IMMISSIONE IN COMMERCIO

EU/1/17/1195/008

13. NUMERO DI LOTTO

Lotto

14. CONDIZIONE GENERALE DI FORNITURA**15. ISTRUZIONI PER L'USO**

'includere codice QR' + <www.erelzi.eu>

16. INFORMAZIONI IN BRAILLE

Erelzi 50 mg

17. IDENTIFICATIVO UNICO – CODICE A BARRE BIDIMENSIONALE

Codice a barre bidimensionale con identificativo unico incluso.

18. IDENTIFICATIVO UNICO – DATI LEGGIBILI
--

PC:
SN:
NN:

INFORMAZIONI DA RIPORTARE SULL'IMBALLAGGIO ESTERNO**SCATOLA INTERMEDIA PER CONFEZIONE MULTIPLA (ESCLUSA LA BLUE BOX) -
SIRINGA PRERIEMPITA DA 50 MG****1. DENOMINAZIONE DEL MEDICINALE**

Erelzi 50 mg soluzione iniettabile in siringa preriempita
etanercept

2. INDICAZIONE DEL (DEI) PRINCIPIO(I) ATTIVO(I)

Ogni siringa preriempita contiene 50 mg di etanercept

3. ELENCO DEGLI ECCIPIENTI

Gli altri eccipienti sono:
Acido citrico anidro, sodio citrato diidrato, sodio cloruro, saccarosio, l-lisina cloridrato, sodio idrossido, acido cloridrico e acqua per preparazioni iniettabili

4. FORMA FARMACEUTICA E CONTENUTO

4 siringhe preriempite con dispositivo di protezione dell'ago. Componente di una confezione multipla.
Non vendibili separatamente.

5. MODO E VIA(E) DI SOMMINISTRAZIONE

Leggere il foglio illustrativo prima dell'uso.
Monouso.
Uso sottocutaneo.

Iniezione:
Prima dell'uso, attendere dai 15 ai 30 minuti affinché la soluzione raggiunga la temperatura ambiente.

**6. AVVERTENZA PARTICOLARE CHE PRESCRIVA DI TENERE IL MEDICINALE
FUORI DALLA VISTA E DALLA PORTATA DEI BAMBINI**

Tenere fuori dalla vista e dalla portata dei bambini.

7. ALTRA(E) AVVERTENZA(E) PARTICOLARE (I), OVE NECESSARIO**8. DATA DI SCADENZA**

Scad.

9. PRECAUZIONI PARTICOLARI PER LA CONSERVAZIONE

Conservare in frigorifero.

Non congelare.

Tenere le siringhe preriempite nell'imballaggio esterno per proteggere il medicinale dalla luce.

10. OVE NECESSARIO, PRECAUZIONI PARTICOLARI PER LO SMALTIMENTO DEL MEDICINALE NON UTILIZZATO O DEI RIFIUTI DERIVATI DA TALE MEDICINALE**11. NOME E INDIRIZZO DEL TITOLARE DELL'AUTORIZZAZIONE ALL'IMMISSIONE IN COMMERCIO**

Sandoz GmbH
Biochemiestr. 10
A-6250 Kundl
Austria

12. NUMERO(I) DELL'AUTORIZZAZIONE (DELLE AUTORIZZAZIONI) ALL'IMMISSIONE IN COMMERCIO

EU/1/17/1195/008

13. NUMERO DI LOTTO

Lotto

14. CONDIZIONE GENERALE DI FORNITURA**15. ISTRUZIONI PER L'USO**

'includere codice QR' + <www.erelzi.eu>

16. INFORMAZIONI IN BRAILLE

Erelzi 50 mg

17. IDENTIFICATIVO UNICO – CODICE A BARRE BIDIMENSIONALE

Codice a barre bidimensionale con identificativo unico incluso.

18. IDENTIFICATIVO UNICO – DATI LEGGIBILI
--

PC:
SN:
NN:

INFORMAZIONI MINIME RICHIESTE PRESENTI SUL BLISTER O STRIP

RETRO DEL VASSOIO - SIRINGA PRERIEMPITA DA 50 MG

1. DENOMINAZIONE DEL MEDICINALE E VIA(E) DI SOMMINISTRAZIONE

Erelzi 50 mg
Iniezione
etanercept

2. NOME DEL TITOLARE DELL'AUTORIZZAZIONE ALL'IMMISSIONE IN COMMERCIO

3. DATA DI SCADENZA

EXP

4. NUMERO DI LOTTO

Lot

5. ALTRO

SC

**INFORMAZIONI MINIME DA APPORRE SUI CONDIZIONAMENTI PRIMARI DI
PICCOLE DIMENSIONI**

ETICHETTA DELLA SIRINGA PRERIEMPITA –SIRINGA PRERIEMPITA DA 50 MG

1. DENOMINAZIONE DEL MEDICINALE E VIA(E) DI SOMMINISTRAZIONE

Erelzi 50 mg
preparazione iniettabile
etanercept
s.c.

2. MODO DI SOMMINISTRAZIONE

3. DATA DI SCADENZA

EXP

4. NUMERO DI LOTTO

Lot

5. CONTENUTO IN PESO, VOLUME O UNITÀ

6. ALTRO

INFORMAZIONI DA RIPORTARE SULL'IMBALLAGGIO ESTERNO**SCATOLA PER CONFEZIONE SINGOLA - PENNA PRERIEMPITA DA 50 MG****1. DENOMINAZIONE DEL MEDICINALE**

Erelzi 50 mg soluzione iniettabile in penna preriempita
etanercept

2. INDICAZIONE DEL (DEI) PRINCIPIO(I) ATTIVO(I)

Ogni penna preriempita contiene 50 mg di etanercept

3. ELENCO DEGLI ECCIPIENTI

Gli altri eccipienti sono:
Acido citrico anidro, sodio citrato diidrato, sodio cloruro, saccarosio, l-lisina cloridrato, sodio idrossido, acido cloridrico e acqua per preparazioni iniettabili

4. FORMA FARMACEUTICA E CONTENUTO

1 penna preriempita SensoReady

2 penne preriempite SensoReady

4 penne preriempite SensoReady

5. MODO E VIA(E) DI SOMMINISTRAZIONE

Leggere il foglio illustrativo prima dell'uso.
Monouso.
Uso sottocutaneo.

Iniezione:
Prima dell'uso, attendere dai 15 ai 30 minuti affinché la soluzione raggiunga la temperatura ambiente.

6. AVVERTENZA PARTICOLARE CHE PRESCRIVA DI TENERE IL MEDICINALE FUORI DALLA VISTA E DALLA PORTATA DEI BAMBINI

Tenere fuori dalla vista e dalla portata dei bambini.

7. ALTRA(E) AVVERTENZA(E) PARTICOLARE (I), OVE NECESSARIO**8. DATA DI SCADENZA**

Scad.

9. PRECAUZIONI PARTICOLARI PER LA CONSERVAZIONE

Conservare in frigorifero.

Non congelare.

Tenere la penna preriempita SensoReady nell'imballaggio esterno per proteggere il medicinale dalla luce.

Tenere le penne preriempite SensoReady nell'imballaggio esterno per proteggere il medicinale dalla luce.

10. OVE NECESSARIO, PRECAUZIONI PARTICOLARI PER LO SMALTIMENTO DEL MEDICINALE NON UTILIZZATO O DEI RIFIUTI DERIVATI DA TALE MEDICINALE**11. NOME E INDIRIZZO DEL TITOLARE DELL'AUTORIZZAZIONE ALL'IMMISSIONE IN COMMERCIO**

Sandoz GmbH
Biochemiestr. 10
A-6250 Kundl
Austria

12. NUMERO(I) DELL'AUTORIZZAZIONE (DELLE AUTORIZZAZIONI) ALL'IMMISSIONE IN COMMERCIO

EU/1/17/1195/009

EU/1/17/1195/010

EU/1/17/1195/011

13. NUMERO DI LOTTO

Lotto

14. CONDIZIONE GENERALE DI FORNITURA**15. ISTRUZIONI PER L'USO**

'includere codice QR' + <www.erelzi.eu>

16. INFORMAZIONI IN BRAILLE

Erelzi 50 mg

17. IDENTIFICATIVO UNICO – CODICE A BARRE BIDIMENSIONALE

Codice a barre bidimensionale con identificativo unico incluso.

18. IDENTIFICATIVO UNICO – DATI LEGGIBILI
--

PC:

SN:

NN:

INFORMAZIONI DA RIPORTARE SULL'IMBALLAGGIO ESTERNO

**SCATOLA ESTERNA PER CONFEZIONE MULTIPLA (INCLUSA LA BLUE BOX) -
PENNA PRERIEMPITA DA 50 MG**

1. DENOMINAZIONE DEL MEDICINALE

Erelzi 50 mg soluzione iniettabile in penna preriempita
etanercept

2. INDICAZIONE DEL (DEI) PRINCIPIO(I) ATTIVO(I)

Ogni penna preriempita contiene 50 mg di etanercept

3. ELENCO DEGLI ECCIPIENTI

Gli altri eccipienti sono:
Acido citrico anidro, sodio citrato diidrato, sodio cloruro, saccarosio, l-lisina cloridrato, sodio idrossido, acido cloridrico e acqua per preparazioni iniettabili

4. FORMA FARMACEUTICA E CONTENUTO

Confezione multipla: 12 (3 confezioni da 4) penne preriempite SensoReady

5. MODO E VIA(E) DI SOMMINISTRAZIONE

Leggere il foglio illustrativo prima dell'uso.
Monouso.
Uso sottocutaneo.

Iniezione:
Prima dell'uso, attendere dai 15 ai 30 minuti affinché la soluzione raggiunga la temperatura ambiente.

**6. AVVERTENZA PARTICOLARE CHE PRESCRIVA DI TENERE IL MEDICINALE
FUORI DALLA VISTA E DALLA PORTATA DEI BAMBINI**

Tenere fuori dalla vista e dalla portata dei bambini.

7. ALTRA(E) AVVERTENZA(E) PARTICOLARE (I), OVE NECESSARIO**8. DATA DI SCADENZA**

Scad.

9. PRECAUZIONI PARTICOLARI PER LA CONSERVAZIONE

Conservare in frigorifero.
Non congelare.

Tenere le penne preriempite SensoReady nell'imballaggio esterno per proteggere il medicinale dalla luce.

10. OVE NECESSARIO, PRECAUZIONI PARTICOLARI PER LO SMALTIMENTO DEL MEDICINALE NON UTILIZZATO O DEI RIFIUTI DERIVATI DA TALE MEDICINALE**11. NOME E INDIRIZZO DEL TITOLARE DELL'AUTORIZZAZIONE ALL'IMMISSIONE IN COMMERCIO**

Sandoz GmbH
Biochemiestr. 10
A-6250 Kundl
Austria

12. NUMERO(I) DELL'AUTORIZZAZIONE (DELLE AUTORIZZAZIONI) ALL'IMMISSIONE IN COMMERCIO

EU/1/17/1195/012

13. NUMERO DI LOTTO

Lotto

14. CONDIZIONE GENERALE DI FORNITURA**15. ISTRUZIONI PER L'USO**

'includere codice QR' + <www.erelzi.eu>

16. INFORMAZIONI IN BRAILLE

Erelzi 50 mg

17. IDENTIFICATIVO UNICO – CODICE A BARRE BIDIMENSIONALE

Codice a barre bidimensionale con identificativo unico incluso.

18. IDENTIFICATIVO UNICO – DATI LEGGIBILI
--

PC:
SN:
NN:

INFORMAZIONI DA RIPORTARE SULL'IMBALLAGGIO ESTERNO**SCATOLA INTERMEDIA PER CONFEZIONE MULTIPLA (ESCLUSA LA BLUE BOX) -
PENNA PRERIEMPITA DA 50 MG****1. DENOMINAZIONE DEL MEDICINALE**

Erelzi 50 mg soluzione iniettabile in penna preriempita
etanercept

2. INDICAZIONE DEL (DEI) PRINCIPIO(I) ATTIVO(I)

Ogni penna preriempita contiene 50 mg di etanercept

3. ELENCO DEGLI ECCIPIENTI

Gli altri eccipienti sono:
Acido citrico anidro, sodio citrato diidrato, sodio cloruro, saccarosio, l-lisina cloridrato, sodio idrossido, acido cloridrico e acqua per preparazioni iniettabili

4. FORMA FARMACEUTICA E CONTENUTO

4 penne preriempite SensoReady. Componente di una confezione multipla.
Non vendibili separatamente.

5. MODO E VIA(E) DI SOMMINISTRAZIONE

Leggere il foglio illustrativo prima dell'uso.
Monouso.
Uso sottocutaneo.

Iniezione:
Prima dell'uso, attendere dai 15 ai 30 minuti affinché la soluzione raggiunga la temperatura ambiente.

**6. AVVERTENZA PARTICOLARE CHE PRESCRIVA DI TENERE IL MEDICINALE
FUORI DALLA VISTA E DALLA PORTATA DEI BAMBINI**

Tenere fuori dalla vista e dalla portata dei bambini.

7. ALTRA(E) AVVERTENZA(E) PARTICOLARE (I), OVE NECESSARIO**8. DATA DI SCADENZA**

Scad.

9. PRECAUZIONI PARTICOLARI PER LA CONSERVAZIONE

Conservare in frigorifero.
Non congelare.

Tenere le penne preriempite SensoReady nell'imballaggio esterno per proteggere il medicinale dalla luce.

10. OVE NECESSARIO, PRECAUZIONI PARTICOLARI PER LO SMALTIMENTO DEL MEDICINALE NON UTILIZZATO O DEI RIFIUTI DERIVATI DA TALE MEDICINALE**11. NOME E INDIRIZZO DEL TITOLARE DELL'AUTORIZZAZIONE ALL'IMMISSIONE IN COMMERCIO**

Sandoz GmbH
Biochemiestr. 10
A-6250 Kundl
Austria

12. NUMERO(I) DELL'AUTORIZZAZIONE (DELLE AUTORIZZAZIONI) ALL'IMMISSIONE IN COMMERCIO

EU/1/17/1195/012

13. NUMERO DI LOTTO

Lotto

14. CONDIZIONE GENERALE DI FORNITURA**15. ISTRUZIONI PER L'USO**

'includere codice QR' + <www.erelzi.eu>

16. INFORMAZIONI IN BRAILLE

Erelzi 50 mg

17. IDENTIFICATIVO UNICO – CODICE A BARRE BIDIMENSIONALE

Codice a barre bidimensionale con identificativo unico incluso.

18. IDENTIFICATIVO UNICO – DATI LEGGIBILI
--

PC:
SN:
NN:

**INFORMAZIONI MINIME DA APPORRE SUI CONDIZIONAMENTI PRIMARI DI
PICCOLE DIMENSIONI**

ETICHETTA DELLA PENNA PRERIEMPITA – PENNA PRERIEMPITA DA 50 MG

1. DENOMINAZIONE DEL MEDICINALE E VIA(E) DI SOMMINISTRAZIONE

Erelzi 50 mg
Iniezione
etanercept
SC

2. MODO DI SOMMINISTRAZIONE

3. DATA DI SCADENZA

EXP

4. NUMERO DI LOTTO

Lot

5. CONTENUTO IN PESO, VOLUME O UNITÀ

6. ALTRO

B. FOGLIO ILLUSTRATIVO

Foglio illustrativo: informazioni per l'utilizzatore

Erelzi 25 mg soluzione iniettabile in siringa preriempita

Erelzi 50 mg soluzione iniettabile in siringhe preriempite etanercept

▼ Medicinale sottoposto a monitoraggio addizionale. Ciò permetterà la rapida identificazione di nuove informazioni sulla sicurezza. Lei può contribuire segnalando qualsiasi effetto indesiderato riscontrato durante l'assunzione di questo medicinale. Vedere la fine del paragrafo 4 per le informazioni su come segnalare gli effetti indesiderati.

Legga attentamente (entrambi i lati) questo foglio prima di usare questo medicinale perché contiene importanti informazioni per lei

- Conservi questo foglio. Potrebbe aver bisogno di leggerlo di nuovo.
- Il medico le fornirà la Scheda di Allerta per il paziente che contiene importanti informazioni sulla sicurezza di cui deve essere a conoscenza prima e durante il trattamento con Erelzi.
- Se ha qualsiasi dubbio, si rivolga al medico, al farmacista o al personale infermieristico.
- Questo medicinale è stato prescritto per lei o per un bambino. Non lo dia ad altre persone, anche se i sintomi della malattia sono uguali ai suoi o a quelli del bambino, perchè potrebbe essere pericoloso.
- Se si manifesta un qualsiasi effetto indesiderato, compresi quelli non elencati in questo foglio, si rivolga al medico o al farmacista. Vedere paragrafo 4.

Cosa c'è in questo foglio

1. Che cos'è Erelzi e a cosa serve
2. Cosa deve sapere prima di usare Erelzi
3. Come usare Erelzi
4. Possibili effetti indesiderati
5. Come conservare Erelzi
6. Contenuto della confezione e altre informazioni
7. Istruzioni per l'uso di Erelzi siringa preriempita (vedere sul retro)

1. Che cos'è Erelzi e a cosa serve

Erelzi contiene il principio attivo etanercept.

Erelzi è un medicinale ottenuto da due proteine umane. Esso blocca l'attività di un'altra proteina che provoca l'infiammazione nell'organismo. Erelzi agisce riducendo l'infiammazione associata con alcune malattie.

Negli adulti (di età superiore o uguale ai 18 anni), Erelzi può essere utilizzato per il trattamento:

- dell'**artrite reumatoide** da moderata a grave;
- dell'**artrite psoriasica**;
- della **spondiloartrite assiale** grave, compresa la **spondilite anchilosante**;
- della **psoriasi** da moderata a grave.

In ogni caso, Erelzi si usa solitamente quando altri trattamenti ampiamente usati non hanno funzionato abbastanza bene o non sono adatti a lei.

Per l'**artrite reumatoide**, Erelzi è utilizzato solitamente in associazione con metotrexato, sebbene possa essere anche utilizzato da solo qualora il trattamento con metotrexato non sia adatto per lei. Sia se usato da solo che in associazione con metotrexato, Erelzi può rallentare il danno alle articolazioni causato dall'artrite reumatoide e migliorare la capacità di svolgere le normali attività quotidiane.

Per i pazienti con **artrite psoriasica** con coinvolgimento di articolazioni multiple, Erelzi può migliorare la capacità di effettuare le attività quotidiane.

Per i pazienti con **articolazioni multiple simmetriche dolorose o gonfie** (ad esempio mani, polsi e piedi), Erelzi può rallentare il danno strutturale a queste articolazioni causato dalla malattia.

Erelzi è anche prescritto per il trattamento delle seguenti patologie nei bambini e negli adolescenti:

- Per i seguenti tipi di artrite idiopatica giovanile, quando il trattamento con metotrexato non ha dato una risposta sufficientemente buona o non è appropriato:
 - Poliartrite (positiva o negativa al fattore reumatoide) ed oligoartrite estesa in pazienti dall'età di 2 anni con peso uguale o superiore a 62,5 kg.
 - Artrite psoriasica in pazienti dall'età di 12 anni con peso uguale o superiore a 62,5 kg.
- Per l'artrite correlata ad entesite in pazienti dall'età di 12 anni con peso uguale o superiore a 62,5 kg, quando altri trattamenti ampiamente usati non hanno dato una risposta sufficientemente buona o non sono appropriati.
- Psoriasi grave in pazienti a partire dai 6 anni di età con peso uguale o superiore a 62,5 kg che hanno avuto una risposta inadeguata con (o che non possono assumere) fototerapie o altre terapie sistemiche.

2. Cosa deve sapere prima di usare Erelzi

Non usi Erelzi:

- se lei, o il bambino, siete **allergici ad etanercept** o ad uno qualsiasi degli **eccipienti di Erelzi** (elencati al paragrafo 6). Se si verificassero, in lei o nel bambino, reazioni allergiche quali costrizione toracica, respiro affannoso, capogiro od eruzione cutanea, non inietti altro Erelzi e contatti il medico immediatamente.
- se lei, o il bambino, presentate o siete a rischio di sviluppo di un'**infezione grave del sangue** chiamata sepsi. Se ha dei dubbi, contatti il medico.
- se lei, o il bambino, avete un'**infezione di qualunque tipo**. Se ha dei dubbi, parli con il medico.

Avvertenze e precauzioni:

Si rivolga al medico prima di prendere Erelzi.

- **Reazioni allergiche:** Se lei, o il bambino, manifestate reazioni allergiche quali costrizione toracica, respiro affannoso, capogiro od eruzione cutanea, non inietti altro Erelzi e contatti il medico immediatamente.
- **Infezioni/operazioni chirurgiche:** Se lei, o il bambino, sviluppate una nuova infezione o state per essere sottoposti ad un qualsiasi intervento chirurgico importante. Il medico potrebbe voler controllare il trattamento con Erelzi.
- **Infezioni/diabete:** Informi il medico se lei o il bambino avete una storia di infezioni ricorrenti o soffrite di diabete o di altre condizioni che aumentano il rischio di infezione.
- **Infezioni/monitoraggio:** Informi il medico di qualsiasi recente viaggio fuori dall'Europa. Se lei, o il bambino, sviluppate i sintomi di un'infezione come febbre, brividi o tosse, avverta immediatamente il medico. Il medico può decidere di continuare a monitorare lei o il bambino per la presenza di infezioni dopo che lei o il bambino avete sospeso l'assunzione di Erelzi.
- **Tubercolosi:** Poiché sono stati riportati casi di tubercolosi in pazienti trattati con Erelzi, il medico la controllerà per verificare se ci sono segni e sintomi di tubercolosi prima di iniziare il trattamento con Erelzi. Questo potrebbe includere una accurata raccolta della sua storia clinica, raggi X del torace e il test alla tubercolina. L'esito di queste analisi deve essere riportato nella Scheda di Allerta per il paziente. È molto importante che riferisca al medico se lei o il bambino avete mai contratto tubercolosi o se siete stati a stretto contatto con qualcuno affetto da tubercolosi. Se i sintomi della tubercolosi (come tosse persistente, perdita di peso, debolezza, febbre leggera) o qualsiasi altra infezione appaiono durante o dopo la terapia, lo comunichi immediatamente al medico.

- **Epatite B:** Informi il medico se lei o il bambino siete affetti o siete stati affetti da epatite B. Il medico deve effettuare il test per l'epatite B prima che lei o il bambino iniziate il trattamento con Erelzi. Il trattamento con Erelzi può causare la riattivazione di epatite B in pazienti con precedente infezione da virus dell'epatite B. In tal caso, deve smettere di usare Erelzi.
- **Epatite C:** Informi il medico se lei o il bambino siete affetti da epatite C. Il medico potrebbe ritenere opportuno monitorare il trattamento con Erelzi qualora l'infezione peggiori.
- **Disturbi del sangue:** Richieda immediatamente assistenza medica se lei o il bambino avete qualsiasi segno o sintomo quale febbre persistente, mal di gola, lividi, sanguinamento o pallore. Tali sintomi possono indicare la presenza di disordini del sangue potenzialmente pericolosi per la vita che possono richiedere l'interruzione del trattamento con Erelzi.
- **Disturbi del sistema nervoso e degli occhi:** Informi il medico se lei o il bambino avete la sclerosi multipla, la neurite ottica (infiammazione dei nervi ottici) o la mielite trasversa (infiammazione del midollo spinale). Il medico valuterà se Erelzi è un trattamento appropriato.
- **Insufficienza cardiaca congestizia:** Informi il medico se lei o il bambino avete una storia di insufficienza cardiaca congestizia, poiché Erelzi deve essere usato con cautela in queste circostanze.
- **Tumore:** Informi il medico se ha o ha mai avuto un linfoma (un tipo di tumore del sangue) o qualsiasi altro tumore, prima di assumere Erelzi.
Pazienti affetti da artrite reumatoide grave da lungo tempo possono essere a rischio più alto della media di sviluppare un linfoma.
Bambini ed adulti che prendono Erelzi possono avere un rischio maggiore di sviluppare un linfoma o un altro tumore.
Alcuni bambini e pazienti adolescenti che sono stati trattati con Erelzi o con altri medicinali che agiscono come Erelzi hanno sviluppato tumori, anche di tipo insolito, talora con esito fatale.
Alcuni pazienti che ricevevano Erelzi hanno sviluppato tumori della pelle. Informi il medico se lei o il bambino sviluppate qualsiasi cambiamento nell'aspetto della cute o proliferazioni sulla cute.
- **Varicella:** Informi il medico se lei o il bambino siete esposti alla varicella durante l'utilizzo di Erelzi. Il medico valuterà se è appropriato un trattamento preventivo per la varicella.
- **Abuso di alcol:** Erelzi non deve essere utilizzato per il trattamento dell'epatite correlata all'abuso di alcol. Informi il medico se lei o il bambino avete una storia di abuso di alcol.
- **Granulomatosi di Wegener:** Erelzi non è raccomandato per il trattamento della granulomatosi di Wegener, una malattia infiammatoria rara. Se lei o il bambino siete affetti da granulomatosi di Wegener, si rivolga al medico.
- **Medicinali antidiabetici:** Informi il medico se lei o il bambino soffrite di diabete o se state assumendo medicinali per trattare il diabete. Il suo medico può decidere se per lei o per il bambino è necessario ricevere meno medicinale anti-diabete, mentre state usando Erelzi.
- **Vaccinazioni:** Alcuni vaccini, come il vaccino antipolio orale, non devono essere somministrati durante la terapia con Erelzi. Consulti il medico prima che lei o il bambino riceviate qualsiasi vaccino.

Bambini e adolescenti

L'uso di Erelzi non è indicato nei bambini e negli adolescenti con peso inferiore a 62,5 kg.

- **Vaccinazioni:** Se possibile, prima di utilizzare Erelzi, i bambini devono essere in regola con tutte le vaccinazioni. Alcuni vaccini, come il vaccino antipolio orale, non devono essere assunti mentre si sta prendendo Erelzi. Consulti il medico prima che lei o il bambino riceviate qualsiasi vaccino.
- **Malattia infiammatoria intestinale (IBD):** ci sono stati casi di malattia infiammatoria intestinale nei pazienti affetti da artrite idiopatica giovanile (JIA) trattati con Erelzi. Informi il medico se il bambino manifesta crampi e dolori addominali, diarrea, perdita di peso o sangue nelle feci.

Di norma Erelzi non deve essere utilizzato nei bambini con poliartrite o oligoartrite estesa di età inferiore ai 2 anni o con peso inferiore a 62,5 kg, o nei bambini con artrite correlata ad entesite o artrite psoriasica di età inferiore ai 12 anni o con peso inferiore a 62,5 kg, o nei bambini con psoriasi di

età inferiore ai 6 anni o con peso inferiore a 62,5 kg.

Altri medicinali ed Erelzi

Informi il medico o il farmacista se lei o il bambino state prendendo, avete preso di recente o potreste prendere altri medicinali (inclusi anakinra, abatacept o sulfasalazina), anche quelli senza prescrizione medica.

Lei o il bambino **non dovete utilizzare** Erelzi insieme al principio attivo anakinra o abatacept.

Gravidanza e allattamento

Le donne in età fertile devono essere istruite a usare misure contraccettive idonee per evitare una gravidanza durante la terapia con Erelzi e nelle tre settimane successive al termine della terapia.

L'uso di Erelzi in gravidanza non è raccomandato. Se è in corso una gravidanza, se sospetta o sta pianificando una gravidanza, chieda consiglio al medico.

Se lei ha ricevuto Erelzi durante la gravidanza, il neonato potrebbe essere a maggior rischio di infezione. Inoltre, uno studio ha indicato che nelle madri che hanno ricevuto etanercept in gravidanza vi è stato un maggior numero di difetti alla nascita rispetto alle madri che non hanno ricevuto etanercept o altri medicinali simili (antagonisti del TNF), ma tra i difetti alla nascita segnalati non è emersa una particolare tipologia. È importante avvisare i pediatri del neonato e gli altri professionisti sanitari dell'uso di Erelzi durante la gravidanza prima che il neonato riceva qualsiasi vaccino (per maggiori informazioni vedere paragrafo 2, "Vaccinazioni").

Le donne che utilizzano Erelzi non devono allattare al seno, poiché Erelzi viene escreto nel latte materno.

Effetti sulla capacità di guidare veicoli e sull'uso di macchinari

Non è noto se l'utilizzo di Erelzi influisca sulla capacità di guidare veicoli o usare macchinari.

Erelzi contiene sodio

Questo medicinale contiene meno di 1 mmol (23 mg) di sodio per 25 mg o 50 mg, cioè è praticamente 'senza sodio'.

3. Come usare Erelzi

Usi questo medicinale seguendo sempre esattamente le istruzioni del medico. Se ha dubbi consulti il medico o il farmacista.

Se ha l'impressione che l'effetto di Erelzi sia troppo forte o troppo debole, parli con il medico o il farmacista.

Erelzi è disponibile in dosaggi da 25 mg e 50 mg.

Uso nei pazienti adulti (di età superiore o uguale ai 18 anni)

Artrite reumatoide, artrite psoriasica e spondiloartrite assiale compresa la spondilite anchilosante

La dose usuale è di 25 mg, somministrata due volte alla settimana o 50 mg una volta alla settimana mediante iniezione sottocutanea. In ogni caso il medico può stabilire una frequenza diversa con la quale iniettare Erelzi.

Psoriasi a placche

La dose usuale è di 25 mg, somministrata due volte alla settimana o di 50 mg somministrata una volta alla settimana.

Alternativamente può essere somministrata una dose da 50 mg due volte alla settimana fino a 12 settimane, seguita da una dose da 25 mg somministrata due volte a settimana o da una dose da 50 mg somministrata una volta a settimana.

Il medico deciderà per quanto tempo dovrà usare Erelzi e se, sulla base della sua risposta, è necessario un nuovo trattamento. Se, dopo 12 settimane, Erelzi non ha alcun effetto sulla sua malattia il medico le potrà dire di sospendere il trattamento.

Uso nei bambini e adolescenti

La dose e la frequenza di dosaggio per il bambino o l'adolescente dipenderà dal peso corporeo e dalla malattia. Il medico stabilirà la dose corretta per il suo bambino e prescriverà un dosaggio appropriato di etanercept. I pazienti pediatrici di peso uguale o superiore a 62,5 kg possono ricevere 25 mg due volte a settimana o 50 mg una volta a settimana e possono usare sia la siringa preriempita sia la penna preriempita a dosi fisse.

Sono disponibili altri prodotti a base di etanercept con dosaggio adatto ai bambini.

Per la poliartrite o l'oligoartrite estesa in pazienti a partire dai 2 anni di età con peso uguale o superiore a 62,5 kg, o l'artrite correlata ad entesite o l'artrite psoriasica in pazienti a partire dai 12 anni di età con peso uguale o superiore a 62,5 kg, la dose usuale è di 25 mg somministrata due volte a settimana o 50 mg somministrata una volta a settimana.

Per la psoriasi in pazienti a partire dai 6 anni d'età con peso uguale o superiore a 62,5 kg, la dose usuale è di 50 mg e deve essere somministrata una volta a settimana. Se Erelzi non ha effetto sulla condizione del bambino dopo 12 settimane, il medico potrebbe dirle di interrompere il trattamento con questo medicinale.

Il medico le fornirà informazioni dettagliate su come preparare e misurare il dosaggio appropriato.

Modo e via di somministrazione

Erelzi è somministrato tramite iniezione sotto la cute (uso sottocutaneo).

Istruzioni dettagliate su come iniettare Erelzi sono fornite nel paragrafo 7, "Istruzioni per l'uso di Erelzi siringa preriempita".

Non misceli la soluzione di Erelzi con altri medicinali.

Per aiutarla a ricordare, potrebbe essere utile scrivere in un'agenda in quale/i giorno/i della settimana Erelzi deve essere utilizzato.

Se usa più Erelzi di quanto deve

Se ha usato più Erelzi di quanto dovrebbe (sia iniettandone troppo in un'unica occasione sia usandolo troppo frequentemente), **parli immediatamente con un medico o un farmacista**. Tenga sempre con sé la scatola del medicinale, anche se vuota.

Se dimentica di prendere Erelzi

Se dimentica una dose, la somministri non appena se ne ricorda, a meno che la dose successiva sia programmata per il giorno successivo, nel qual caso deve saltare la dose dimenticata. Continui poi a

somministrare il medicinale nel (nei) giorno (i) stabilito (i). Se ha dimenticato la dose fino al giorno in cui è prevista la dose successiva, non prenda una dose doppia (due dosi nello stesso giorno) per compensare la dose dimenticata.

Se interrompe il trattamento con Erelzi

A seguito dell'interruzione del trattamento i sintomi della malattia possono ritornare.

Se ha qualsiasi dubbio sull'uso di questo medicinale, si rivolga al medico o al farmacista.

4. Possibili effetti indesiderati

Come tutti i medicinali, questo medicinale può causare effetti indesiderati sebbene non tutte le persone li manifestino.

Reazioni allergiche

Se si manifesta uno qualsiasi dei seguenti effetti indesiderati, non inietti più Erelzi. **Informi immediatamente il medico, o vada al pronto soccorso dell'ospedale più vicino.**

- Difficoltà a deglutire o a respirare
- Gonfiore della faccia, gola, mani o piedi
- Sensazione di nervosismo o ansia, palpitazioni, improvviso arrossamento della pelle e/o sensazione di calore
- Eruzione cutanea grave, prurito, orticaria (presenza di zone della pelle in rilievo di colore rosso o chiazze pruriginose)

Le reazioni allergiche gravi sono rare. Tuttavia uno qualsiasi dei sintomi sopra riportati può indicare una reazione allergica ad Erelzi; pertanto deve richiedere immediatamente cure mediche.

Effetti indesiderati gravi

Se nota uno qualsiasi dei seguenti effetti, lei o il bambino potete avere bisogno di cure mediche urgenti.

- Sintomi di **infezioni gravi** (compresa polmonite, infezioni profonde della pelle, infezioni articolari e infezione del sangue), come febbre alta che può essere accompagnata da tosse, mancanza di fiato, brividi, debolezza, o una zona calda, rossa, sensibile, dolente nella pelle o articolazioni;
- Sintomi di **alterazioni del sangue**, come sanguinamento, lividi o pallore;
- Sintomi di **alterazioni dei nervi**, come intorpidimento o formicolio, alterazioni della vista, dolore agli occhi o inizio di debolezza in un braccio o in una gamba;
- Sintomi di **insufficienza cardiaca o peggioramento di insufficienza cardiaca**, come fatica o mancanza di fiato durante l'attività, gonfiore alle caviglie, una sensazione di gonfiore al collo o all'addome, mancanza di fiato durante la notte o tosse, colore bluastrò delle unghie o delle labbra;
- Sintomi di **tumori**: i tumori possono riguardare qualunque parte del corpo, compresi pelle e sangue, ed i possibili sintomi dipendono dal tipo e dalla localizzazione del tumore. Questi sintomi possono comprendere perdita di peso, febbre, gonfiore (con o senza dolore), tosse persistente, presenza di cisti o escrescenze sulla pelle;
- Sintomi di **reazioni autoimmunitarie** (dove si creano anticorpi che possono danneggiare i tessuti normali del corpo), quali dolore, prurito, debolezza, anomalie nella respirazione, nel pensiero, nelle sensazioni o nella visione;
- Sintomi di **lupus o sindrome simile al lupus**, quali cambiamenti del peso corporeo, eruzione cutanea persistente, febbre, dolore alle articolazioni o ai muscoli, o affaticamento;
- Sintomi di **infiammazione dei vasi sanguigni**, quali dolore, febbre, arrossamento o

surriscaldamento della pelle o prurito.

Questi effetti indesiderati sono rari o non comuni, ma sono condizioni gravi (alcune delle quali possono raramente causare morte). Se si presenta una qualsiasi delle condizioni sopra descritte, informi immediatamente il medico, o si rechi al pronto soccorso dell'ospedale più vicino.

Gli effetti indesiderati noti di Erelzi comprendono quelli di seguito riportati, raggruppati per frequenza decrescente:

- **Molto comuni** (possono riguardare più di 1 persona su 10):
Infezioni (inclusi raffreddore, sinusite, bronchite, infezioni del tratto urinario ed infezioni della pelle); reazioni nel sito dell'iniezione (compreso sanguinamento, lividi, arrossamento, prurito, dolore e gonfiore). Reazioni nel sito di iniezione (queste non si manifestano così spesso dopo il primo mese di trattamento). Alcuni pazienti hanno sviluppato una reazione in un sito di iniezione precedentemente utilizzato.
- **Comuni** (possono riguardare fino a 1 persona su 10):
Reazioni allergiche; febbre; prurito; anticorpi diretti contro il tessuto normale (formazione di autoanticorpi).
- **Non comuni** (possono riguardare fino a 1 persona su 100):
Ridotto numero delle piastrine nel sangue; tumore della pelle (escluso melanoma); gonfiore localizzato della pelle (angioedema); orticaria (chiazze in rilievo di pelle rossa o chiara che spesso danno prurito); infiammazione agli occhi; psoriasi (prima comparsa o aggravamento), eruzione cutanea; infiammazione o cicatrizzazione dei polmoni; infiammazione dei vasi sanguigni che colpisce più di un organo.
- **Rari** (possono riguardare fino a 1 persona su 1000):
Reazioni allergiche gravi (compreso gonfiore grave localizzato della pelle e difficoltà respiratorie); linfoma (un tipo di tumore del sangue); melanoma (un tipo di tumore della pelle); riduzione congiunta del numero delle piastrine, globuli rossi e globuli bianchi; alterazioni del sistema nervoso (con grave debolezza muscolare e segni e sintomi simili a quelli della sclerosi multipla o infiammazione dei nervi dell'occhio o del midollo spinale); tubercolosi; insufficienza cardiaca congestizia; convulsioni; lupus o sindrome lupus-simile (i sintomi possono includere un'eruzione cutanea persistente, febbre, dolore alle articolazioni e stanchezza); basso numero dei globuli rossi, basso numero dei globuli bianchi, basso numero dei neutrofili (un tipo di globuli bianchi); test epatici del sangue elevati; eruzione cutanea che può portare a vesciche e desquamazioni gravi della cute; infiammazione del fegato causata dal suo sistema immunitario (epatite autoimmune); disordine immunitario che può colpire i polmoni, la pelle e i linfonodi (sarcoidosi); infezioni opportunistiche (infezioni dovute a un indebolimento del sistema immunitario).
- **Molto rari** (possono riguardare fino a 1 persona su 10000):
Incapacità del midollo osseo a produrre le cellule del sangue essenziali; danni ai nervi, compresa la sindrome di Guillain-Barré (una malattia grave che può compromettere la respirazione e danneggiare gli organi del corpo); necrolisi epidermica tossica (una malattia cutanea potenzialmente fatale).
- **Non noti** (la frequenza non può essere definita sulla base dei dati disponibili):
Leucemia (un tumore che colpisce il sangue e il midollo osseo); carcinoma a cellule di Merkel (un tipo di tumore della pelle); eccessiva attivazione delle cellule dei globuli bianchi associate all'infiammazione (sindrome da attivazione dei macrofagi); ricomparsa di epatite B (una infezione del fegato); peggioramento di una condizione chiamata dermatomiosite (infiammazione e debolezza muscolare, accompagnate da eruzione cutanea); Listeria (un'infezione batterica).

Effetti indesiderati in bambini e adolescenti

Gli effetti indesiderati e la loro frequenza osservati in bambini e adolescenti sono simili a quelli sopra descritti.

Segnalazione degli effetti indesiderati

Se manifesta un qualsiasi effetto indesiderato, compresi quelli non elencati in questo foglio, si rivolga al medico o al farmacista. Lei può inoltre segnalare gli effetti indesiderati direttamente tramite il sistema nazionale di segnalazione riportato nell'[Allegato V](#). Segnalando gli effetti indesiderati lei può contribuire a fornire maggiori informazioni sulla sicurezza di questo medicinale.

5. Come conservare Erelzi

Tenere questo medicinale fuori dalla vista e dalla portata dei bambini.

Non usi questo medicinale dopo la data di scadenza che è riportata sul cartone e sull'etichetta della siringa preriempita dopo "Scad./EXP". La data di scadenza si riferisce all'ultimo giorno del mese.

Conservare in frigorifero (2 °C - 8 °C). Non congelare.

Tenere le siringhe preriempite nell'imballaggio esterno per proteggere il medicinale dalla luce.

Dopo aver preso una siringa dal frigorifero, **attendere circa 15-30 minuti per permettere che la soluzione di Erelzi nella siringa raggiunga la temperatura ambiente**. Non riscaldarla in alcun altro modo. È quindi raccomandato l'uso immediato.

Erelzi può essere conservato ad una temperatura massima di 25 °C fino a 4 settimane, per una sola volta; dopo tale periodo non può essere riposto nuovamente in frigo. Se non utilizzato nelle 4 settimane fuori dal frigo, Erelzi deve essere gettato. Si raccomanda di annotare la data in cui Erelzi è posto fuori dal frigo e la data entro la quale Erelzi deve essere eliminato (non più di 4 settimane fuori dal frigo).

Ispezionare la soluzione all'interno della siringa. La soluzione deve essere da limpida a leggermente opalescente, incolore a leggermente giallastra e può contenere piccole particelle proteiche bianche o quasi traslucide. Questo è l'aspetto normale di Erelzi. Non usi questa soluzione se presenta alterazioni di colore o appare torbida oppure se sono visibili particelle diverse da quelle descritte. Se ha dubbi riguardo all'aspetto della soluzione contatti il farmacista per assistenza.

Non getti alcun medicinale nell'acqua di scarico e nei rifiuti domestici. Chieda al farmacista come eliminare i medicinali che non utilizza più. Questo aiuterà a proteggere l'ambiente.

6. Contenuto della confezione e altre informazioni

Cosa contiene Erelzi

Il principio attivo è etanercept.

Ogni siringa preriempita contiene 25 mg di etanercept o 50 mg di etanercept.

Gli altri eccipienti sono acido citrico anidro, sodio citrato diidrato, sodio cloruro, saccarosio L-lisina cloridrato, idrossido di sodio, acido cloridrico e acqua per preparazioni iniettabili.

Descrizione dell'aspetto di Erelzi e contenuto della confezione

Erelzi viene fornito sotto forma di siringa preriempita contenente una soluzione per iniezione

(preparazione iniettabile) da limpida a leggermente opalescente, incolore a leggermente giallastra. Ogni scatola contiene 1, 2 o 4 siringhe preriempite con dispositivo di protezione dell'ago, le confezioni multiple contengono 12 (3 confezioni da 4) siringhe preriempite con dispositivo di protezione dell'ago. È possibile che non tutte le confezioni siano commercializzate.

Titolare dell'Autorizzazione all'immissione in commercio

Sandoz GmbH
Biochemiestr. 10
A-6250 Kundl
Austria

Produttore

Sandoz GmbH Schaftenau
Biochemiestr. 10
A-6336 Langkampfen
Austria

Questo foglio illustrativo è stato aggiornato il

Informazioni più dettagliate su questo medicinale sono disponibili sul sito web dell'Agenzia europea dei medicinali: <http://www.ema.europa.eu>.

7. Istruzioni per l'uso di Erelzi siringa preriempita

Leggere INTERAMENTE le presenti istruzioni prima di praticare l'iniezione. Le stesse informazioni sono disponibili anche sul sito www.erelzi.eu e al codice riportato qui sotto.



www.erelzi.eu

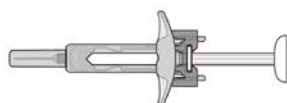
È importante non tentare di autoiniettarsi il medicinale finché non sarà adeguatamente istruito dal medico, dall'infermiere o dal farmacista. La confezione contiene una siringa/siringhe preriempita/e di Erelzi sigillata/e singolarmente in un blister di plastica.

NON USARE



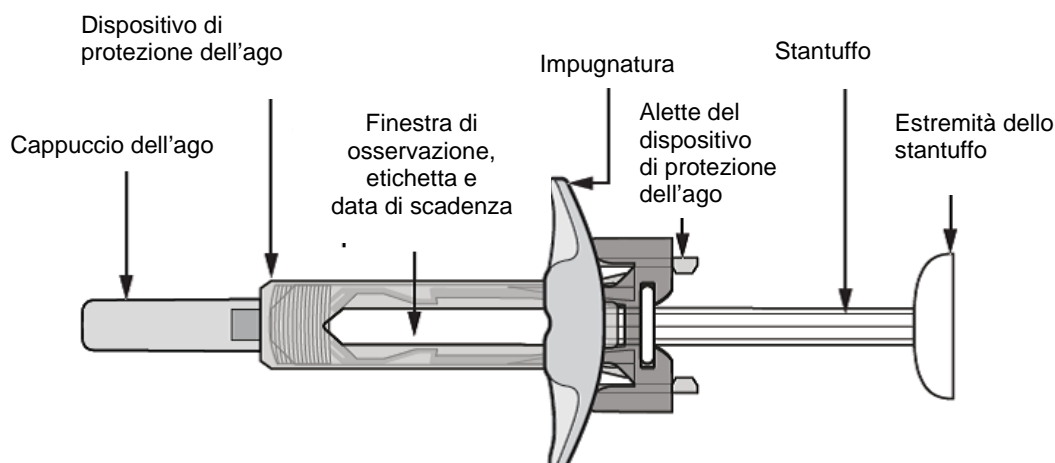
In questa configurazione il dispositivo di protezione dell'ago È **ATTIVO** – **NON USARE** la siringa preriempita

PRONTA ALL'USO



In questa configurazione il dispositivo di protezione dell'ago **NON È ATTIVO** e la siringa preriempita è pronta all'uso

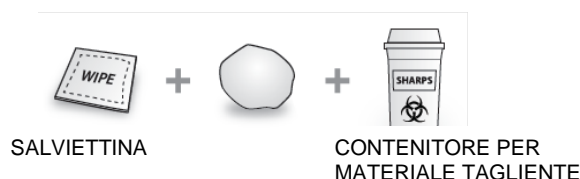
Aspetto di Erelzi siringa preriempita con dispositivo di protezione dell'ago e impugnatura add-on



Dopo l'iniezione del medicinale, si attiva il dispositivo di protezione dell'ago. Questo è progettato per contribuire a tutelare da ferite accidentali da puntura di ago gli operatori sanitari, i pazienti che si autosomministrano l'iniezione, i medici e i prescrittori del medicinale e coloro che assistono i pazienti nell'operazione.

Di cosa necessita per l'iniezione:

- Salviettina imbevuta di alcool.
- Batuffolo di cotone o garza.
- Contenitore per lo smaltimento di materiale tagliente.



Importanti informazioni di sicurezza

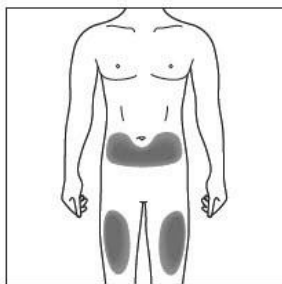
Attenzione: Tenere la siringa fuori dalla vista e dalla portata dei bambini.

1. Non aprire la confezione esterna fino al momento di utilizzare questo medicinale.
2. Non usare questo medicinale se il sigillo del blister è danneggiato in quanto l'uso potrebbe non essere sicuro.
3. Non agitare la siringa.
4. Non lasciare mai la siringa incustodita dove altri potrebbero danneggiarla.
5. La siringa preriempita è dotata di un dispositivo di protezione dell'ago che si attiva al termine dell'iniezione coprendo l'ago. Il dispositivo di protezione dell'ago aiuta a prevenire le ferite da puntura di ago in chiunque manipoli la siringa preriempita.
Fare attenzione a non toccare le alette del dispositivo di protezione dell'ago prima dell'uso. Toccandole, il dispositivo di protezione dell'ago potrebbe essere attivato precocemente.
6. Non rimuovere il cappuccio dell'ago finché non è pronto per l'iniezione.
7. La siringa non può essere riutilizzata. Eliminare la siringa immediatamente dopo l'uso in un contenitore per lo smaltimento di materiali taglienti.

Conservazione della siringa preriempita di Erelzi

1. Conservare questo medicinale ben chiuso nella sua scatola per proteggere il medicinale dalla luce. Conservare in frigorifero tra 2 °C e 8 °C. **NON CONGELARE.**
2. Prima di preparare la siringa per l'iniezione, ricordarsi di togliere il blister dal frigorifero e lasciare che raggiunga la temperatura ambiente (15-30 minuti).
3. Non usi la siringa dopo la data di scadenza che è riportata sulla scatola dopo "Scad." o sull'etichetta della siringa dopo "EXP". Se è scaduta, restituisca alla farmacia l'intera confezione.

La sede di iniezione

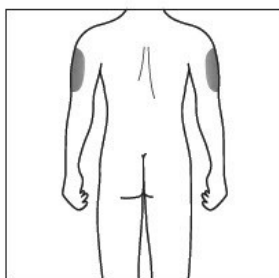


La sede dell'iniezione corrisponde al punto del corpo in cui verrà utilizzata la siringa preriempita.

- La sede raccomandata è la parte anteriore delle cosce. Può anche usare il basso addome, ma **non** l'area di 5 centimetri intorno all'ombelico.
- Scegliere una sede differente ogni volta che si pratica l'iniezione.
- Non praticare l'iniezione in aree in cui la cute è sensibile, presenta lividi, è arrossata, desquamata o indurita. Evitare le aree dove sono presenti cicatrici o smagliature.

Se ha la psoriasi, l'iniezione **NON** deve essere effettuata direttamente in aree o lesioni in cui la pelle appare in rilievo, spessa, arrossata o desquamata ("lesioni cutanee psoriasiche").

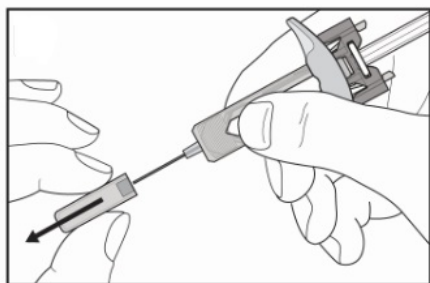
Se l'iniezione è effettuata da chi l'assiste, può essere usata anche la parte superiore esterna delle braccia.



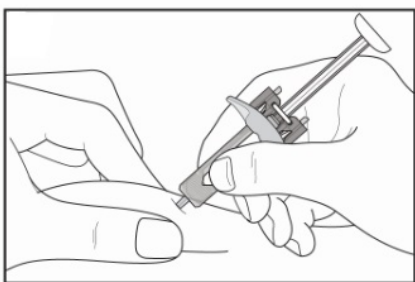
Preparazione della siringa preriempita di Erelzi

1. Tirare fuori il blister dal frigorifero e lasciarlo **chiuso** per circa 15-30 minuti in modo che raggiunga la temperatura ambiente.
2. Quando si è pronti per l'uso della siringa, aprire il blister e lavarsi accuratamente le mani con sapone e acqua.
3. Pulire la sede di iniezione con un tampone imbevuto di alcool.
4. Estrarre la siringa dal blister.
5. Ispezionare la siringa. Il liquido deve essere limpido o leggermente opalescente, da incolore a leggermente giallastro e può contenere piccole particelle proteiche traslucide o bianche. Questo è l'aspetto normale di Erelzi. Non usare se il liquido è torbido, presenta alterazioni di colore oppure se presenta grumi, scaglie o particelle colorate. Non usare se la siringa è danneggiata o il dispositivo di protezione dell'ago è attivato. In tutti questi casi, restituisca alla farmacia l'intera confezione.

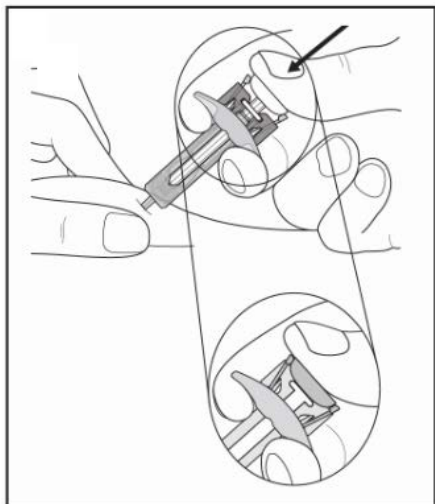
Come usare la siringa preriempita di Erelzi



Rimuovere con attenzione il cappuccio dell'ago dalla siringa e gettarlo via. E' possibile che una goccia di liquido fuoriesca dalla punta dell'ago. Questo è normale.

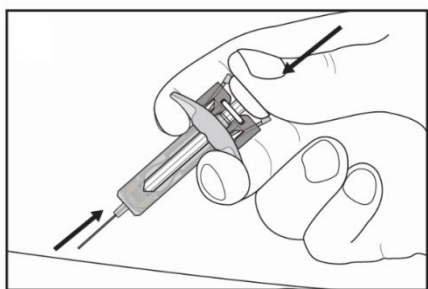


Pizzicare delicatamente la pelle della sede di iniezione e inserire l'ago come illustrato. Spingere l'ago in profondità per assicurare che tutto il medicinale sia somministrato.

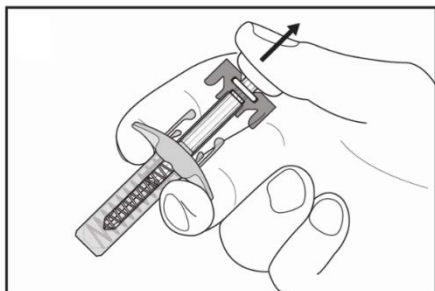


Tenere l'impugnatura della siringa come illustrato. Premere **lentamente** lo stantuffo **fino in fondo** in modo che la testa dello stantuffo sia tra le alette del dispositivo di protezione dell'ago.

Continuare a mantenere premuto lo stantuffo mantenendo la siringa in posizione per 5 secondi.



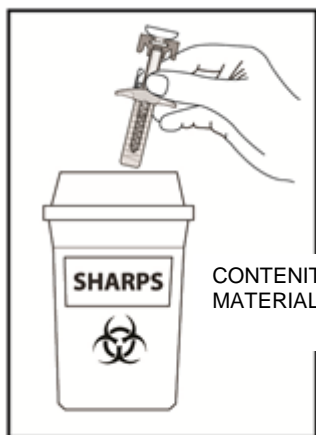
Tenere lo stantuffo continuamente premuto mentre si estrae con attenzione l'ago dalla sede di iniezione.



Rilasciare lentamente lo stantuffo per consentire al dispositivo di protezione dell'ago di coprire automaticamente l'ago esposto.

Potrebbe verificarsi un leggero sanguinamento nella sede dell'iniezione. In tal caso si può premere un batuffolo di cotone o una garza sulla sede dell'iniezione e tenerlo per 10 secondi. Non strofinare la sede di iniezione. Se necessario, è possibile coprire la sede dell'iniezione con un piccolo cerotto.

Istruzione per lo smaltimento



Smaltire la siringa utilizzata riponendola in un apposito contenitore per materiale tagliente (contenitore richiudibile, resistente alle forature). Per la salute e per la sicurezza sua e degli altri, gli aghi e le siringhe usate **non devono mai** essere riutilizzati.

In caso di domande, si rivolga a un medico, infermiere o farmacista che ha familiarità con Erelzi.

Foglio illustrativo: informazioni per l'utilizzatore

Erelzi 50 mg soluzione iniettabile in penna preriempita etanercept

▼ Medicinale sottoposto a monitoraggio addizionale. Ciò permetterà la rapida identificazione di nuove informazioni sulla sicurezza. Lei può contribuire segnalando qualsiasi effetto indesiderato riscontrato durante l'assunzione di questo medicinale. Vedere la fine del paragrafo 4 per le informazioni su come segnalare gli effetti indesiderati.

Legga attentamente questo foglio prima di usare questo medicinale perché contiene importanti informazioni per lei

- Conservi questo foglio. Potrebbe aver bisogno di leggerlo di nuovo.
- Il medico le fornirà la Scheda di Allerta per il paziente che contiene importanti informazioni sulla sicurezza di cui deve essere a conoscenza prima e durante il trattamento con Erelzi.
- Se ha qualsiasi dubbio, si rivolga al medico, al farmacista o al personale infermieristico.
- Questo medicinale è stato prescritto per lei o per un bambino. Non lo dia ad altre persone, anche se i sintomi della malattia sono uguali ai suoi o a quelli del bambino, perché potrebbe essere pericoloso.
- Se si manifesta un qualsiasi effetto indesiderato, compresi quelli non elencati in questo foglio, si rivolga al medico o al farmacista. Vedere paragrafo 4.

Cosa c'è in questo foglio

1. Che cos'è Erelzi e a cosa serve
2. Cosa deve sapere prima di usare Erelzi
3. Come usare Erelzi
4. Possibili effetti indesiderati
5. Come conservare Erelzi
6. Contenuto della confezione e altre informazioni
7. Istruzioni per l'uso di Erelzi penna SensoReady

1. Che cos'è Erelzi e a cosa serve

Erelzi contiene il principio attivo etanercept.

Erelzi è un medicinale ottenuto da due proteine umane. Esso blocca l'attività di un'altra proteina che provoca l'infiammazione nell'organismo umano. Erelzi agisce riducendo l'infiammazione associata con alcune malattie.

Negli adulti (di età superiore o uguale ai 18 anni), Erelzi può essere utilizzato per il trattamento:

- dell'**artrite reumatoide** da moderata a grave;
- dell'**artrite psoriasica**;
- della **spondiloartrite assiale** grave, compresa la **spondilite anchilosante**;
- della **psoriasi** da moderata a grave.

In ogni caso, Erelzi si usa solitamente quando altri trattamenti ampiamente usati non hanno funzionato abbastanza bene o non sono adatti a lei.

Per l'**artrite reumatoide**, Erelzi è utilizzato solitamente in associazione con metotrexato, sebbene possa essere anche utilizzato da solo qualora il trattamento con metotrexato non sia adatto per lei. Sia se usato da solo che in associazione con metotrexato, Erelzi può rallentare il danno alle articolazioni causato dall'artrite reumatoide e migliorare la capacità di svolgere le normali attività quotidiane.

Per i pazienti con **artrite psoriasica** con coinvolgimento di articolazioni multiple, Erelzi può

migliorare la capacità di effettuare le attività quotidiane.

Per i pazienti con **articolazioni multiple simmetriche dolorose o gonfie** (ad esempio mani, polsi e piedi), Erelzi può rallentare il danno strutturale a queste articolazioni causato dalla malattia.

Erelzi è anche prescritto per il trattamento delle seguenti patologie nei bambini e negli adolescenti:

- Per i seguenti tipi di artrite idiopatica giovanile, quando il trattamento con metotrexato non ha dato una risposta sufficientemente buona o non è appropriato:
 - Poliartrite (positiva o negativa al fattore reumatoide) ed oligoartrite estesa in pazienti dall'età di 2 anni con peso uguale o superiore a 62,5 kg.
 - Artrite psoriasica in pazienti dall'età di 12 anni con peso uguale o superiore a 62,5 kg.
- Per l'artrite correlata ad entesite in pazienti dall'età di 12 anni con peso uguale o superiore a 62,5 kg, quando altri trattamenti ampiamente usati non hanno dato una risposta sufficientemente buona o non sono appropriati.
- Psoriasi grave in pazienti a partire dai 6 anni di età con peso uguale o superiore a 62,5 kg che hanno avuto una risposta inadeguata con (o che non possono assumere) fototerapie o altre terapie sistemiche.

2. Cosa deve sapere prima di usare Erelzi

Non usi Erelzi:

- se lei, o il bambino, siete **allergici ad etanercept** o ad uno qualsiasi degli **eccipienti di Erelzi** (elencati al paragrafo 6). Se si verificassero, in lei o nel bambino, reazioni allergiche quali costrizione toracica, respiro affannoso, capogiro od eruzione cutanea, non inietti altro Erelzi e contatti il medico immediatamente.
- se lei, o il bambino, presentate o siete a rischio di sviluppo di un'**infezione grave del sangue** chiamata sepsi. Se ha dei dubbi, contatti il medico.
- se lei, o il bambino, avete un'**infezione di qualunque tipo**. Se ha dei dubbi, parli con il medico.

Avvertenze e precauzioni:

Si rivolga al medico prima di prendere Erelzi.

- **Reazioni allergiche:** Se lei, o il bambino, manifestate reazioni allergiche quali costrizione toracica, respiro affannoso, capogiro od eruzione cutanea, non inietti altro Erelzi e contatti il medico immediatamente.
- **Infezioni/operazioni chirurgiche:** Se lei, o il bambino, sviluppate una nuova infezione o state per essere sottoposti ad un qualsiasi intervento chirurgico importante. Il medico potrebbe voler controllare il trattamento con Erelzi.
- **Infezioni/diabete:** Informi il medico se lei o il bambino avete una storia di infezioni ricorrenti o soffrite di diabete o di altre condizioni che aumentano il rischio di infezione.
- **Infezioni/monitoraggio:** Informi il medico di qualsiasi recente viaggio fuori dall'Europa. Se lei, o il bambino, sviluppate i sintomi di un'infezione come febbre, brividi o tosse, avverta immediatamente il medico. Il medico può decidere di continuare a monitorare lei o il bambino per la presenza di infezioni dopo che lei o il bambino avete sospeso l'assunzione di Erelzi.
- **Tubercolosi:** Poiché sono stati riportati casi di tubercolosi in pazienti trattati con Erelzi, il medico la controllerà per verificare se ci sono segni e sintomi di tubercolosi prima di iniziare il trattamento con Erelzi. Questo potrebbe includere una accurata raccolta della sua storia clinica, raggi X del torace e il test alla tubercolina. L'esito di queste analisi deve essere riportato nella Scheda di Allerta per il paziente. È molto importante che riferisca al medico se lei o il bambino avete mai contratto tubercolosi o se siete stati a stretto contatto con qualcuno affetto da tubercolosi. Se i sintomi della tubercolosi (come tosse persistente, perdita di peso, debolezza, febbre leggera) o qualsiasi altra infezione appaiono durante o dopo la terapia, lo comunichi immediatamente al medico.
- **Epatite B:** Informi il medico se lei o il bambino siete affetti o siete stati affetti da epatite B. Il

medico deve effettuare il test per l'epatite B prima che lei o il bambino iniziati il trattamento con Erelzi. Il trattamento con Erelzi può causare la riattivazione di epatite B in pazienti con precedente infezione da virus dell'epatite B. In tal caso, deve smettere di usare Erelzi.

- **Epatite C:** Informi il medico se lei o il bambino siete affetti da epatite C. Il medico potrebbe ritenere opportuno monitorare il trattamento con Erelzi qualora l'infezione peggiori.
- **Disturbi del sangue:** Richieda immediatamente assistenza medica se lei o il bambino avete qualsiasi segno o sintomo quale febbre persistente, mal di gola, lividi, sanguinamento o pallore. Tali sintomi possono indicare la presenza di disordini del sangue potenzialmente pericolosi per la vita che possono richiedere l'interruzione del trattamento con Erelzi.
- **Disturbi del sistema nervoso e degli occhi:** Informi il medico se lei o il bambino avete la sclerosi multipla, la neurite ottica (infiammazione dei nervi ottici) o la mielite trasversa (infiammazione del midollo spinale). Il medico valuterà se Erelzi è un trattamento appropriato.
- **Insufficienza cardiaca congestizia:** Informi il medico se lei o il bambino avete una storia di insufficienza cardiaca congestizia, poiché Erelzi deve essere usato con cautela in queste circostanze.
- **Tumore:** Informi il medico se ha o ha mai avuto un linfoma (un tipo di tumore del sangue) o qualsiasi altro tumore, prima di assumere Erelzi.
Pazienti affetti da artrite reumatoide grave da lungo tempo possono essere a rischio più alto della media di sviluppare un linfoma.
Bambini ed adulti che prendono Erelzi possono avere un rischio maggiore di sviluppare un linfoma o un altro tumore.
Alcuni bambini e pazienti adolescenti che sono stati trattati con Erelzi o con altri medicinali che agiscono come Erelzi hanno sviluppato tumori, anche di tipo insolito, talora con esito fatale.
Alcuni pazienti che ricevevano Erelzi hanno sviluppato tumori della pelle. Informi il medico se lei o il bambino sviluppate qualsiasi cambiamento nell'aspetto della cute o proliferazioni sulla cute.
- **Varicella:** Informi il medico se lei o il bambino siete esposti alla varicella durante l'utilizzo di Erelzi. Il medico valuterà se è appropriato un trattamento preventivo per la varicella.
- **Abuso di alcol:** Erelzi non deve essere utilizzato per il trattamento dell'epatite correlata all'abuso di alcol. Informi il medico se lei o il bambino avete una storia di abuso di alcol.
- **Granulomatosi di Wegener:** Erelzi non è raccomandato per il trattamento della granulomatosi di Wegener, una malattia infiammatoria rara. Se lei o il bambino siete affetti da granulomatosi di Wegener, si rivolga al medico.
- **Medicinali antidiabetici:** Informi il medico se lei o il bambino soffrite di diabete o se state assumendo medicinali per trattare il diabete. Il suo medico può decidere se per lei o per il bambino è necessario ricevere meno medicinale anti-diabete, mentre state usando Erelzi.
- **Vaccinazioni:** Alcuni vaccini, come il vaccino antipolio orale, non devono essere somministrati durante la terapia con Erelzi. Consulti il medico prima che lei o il bambino riceviate qualsiasi vaccino.

Bambini e adolescenti

L'uso di Erelzi non è indicato nei bambini e negli adolescenti con peso inferiore a 62,5 kg.

- **Vaccinazioni:** Se possibile, prima di utilizzare Erelzi, i bambini devono essere in regola con tutte le vaccinazioni. Alcuni vaccini, come il vaccino antipolio orale, non devono essere assunti mentre si sta prendendo Erelzi. Consulti il medico prima che lei o il bambino riceviate qualsiasi vaccino.
- **Malattia infiammatoria intestinale (IBD):** ci sono stati casi di malattia infiammatoria intestinale nei pazienti affetti da artrite idiopatica giovanile (JIA) trattati con Erelzi. Informi il medico se il bambino manifesta crampi e dolori addominali, diarrea, perdita di peso o sangue nelle feci.

Di norma Erelzi non deve essere utilizzato nei bambini con poliartrite o oligoartrite estesa di età inferiore ai 2 anni o con peso inferiore a 62,5 kg, o nei bambini con artrite correlata ad entesite o artrite psoriasica di età inferiore ai 12 anni o con peso inferiore a 62,5 kg, o nei bambini con psoriasi di età inferiore ai 6 anni o con peso inferiore a 62,5 kg.

Altri medicinali ed Erelzi

Informi il medico o il farmacista se lei o il bambino state prendendo, avete preso di recente o potreste prendere altri medicinali (inclusi anakinra, abatacept o sulfasalazina), anche quelli senza prescrizione medica.

Lei o il bambino **non dovete utilizzare** Erelzi insieme al principio attivo anakinra o abatacept.

Gravidanza e allattamento

Le donne in età fertile devono essere istruite a usare misure contraccettive idonee per evitare una gravidanza durante la terapia con Erelzi e nelle tre settimane successive al termine della terapia.

L'uso di Erelzi in gravidanza non è raccomandato. Se è in corso una gravidanza, se sospetta o sta pianificando una gravidanza, chiedi consiglio al medico.

Se lei ha ricevuto Erelzi durante la gravidanza, il neonato potrebbe essere a maggior rischio di infezione. Inoltre, uno studio ha indicato che nelle madri che hanno ricevuto etanercept in gravidanza vi è stato un maggior numero di difetti alla nascita rispetto alle madri che non hanno ricevuto etanercept o altri medicinali simili (antagonisti del TNF), ma tra i difetti alla nascita segnalati non è emersa una particolare tipologia. È importante avvisare i pediatri del neonato e gli altri professionisti sanitari dell'uso di Erelzi durante la gravidanza prima che il neonato riceva qualsiasi vaccino (per maggiori informazioni vedere paragrafo 2, "Vaccinazioni").

Le donne che utilizzano Erelzi non devono allattare al seno, poiché Erelzi viene escreto nel latte materno.

Effetti sulla capacità di guidare veicoli e sull'uso di macchinari

Non è noto se l'utilizzo di Erelzi influisca sulla capacità di guidare veicoli o usare macchinari.

Erelzi contiene sodio

Questo medicinale contiene meno di 1 mmol (23 mg) di sodio per 50 mg, cioè è praticamente 'senza sodio'.

3. Come usare Erelzi

Usi questo medicinale seguendo sempre esattamente le istruzioni del medico. Se ha dubbi consulti il medico o il farmacista.

Se ha l'impressione che l'effetto di Erelzi sia troppo forte o troppo debole, parli con il medico o il farmacista.

Le è stato prescritto un dosaggio di Erelzi da 50 mg. Un dosaggio di Erelzi da 25 mg è disponibile per le dosi da 25 mg.

Uso nei pazienti adulti (di età superiore o uguale ai 18 anni)

Artrite reumatoide, artrite psoriasica e spondiloartrite assiale compresa la spondilite anchilosante

La dose usuale è di 25 mg, somministrata due volte alla settimana o 50 mg una volta alla settimana mediante iniezione sottocutanea. In ogni caso il medico può stabilire una frequenza diversa con la quale iniettare Erelzi.

Psoriasi a placche

La dose usuale è di 25 mg, somministrata due volte alla settimana o di 50 mg somministrata una volta alla settimana.

Alternativamente può essere somministrata una dose da 50 mg due volte alla settimana fino a 12 settimane, seguita da una dose da 25 mg somministrata due volte a settimana o da una dose da 50 mg somministrata una volta a settimana.

Il medico deciderà per quanto tempo dovrà usare Erelzi e se, sulla base della sua risposta, è necessario un nuovo trattamento. Se, dopo 12 settimane, Erelzi non ha alcun effetto sulla sua malattia il medico le potrà dire di sospendere il trattamento.

Uso nei bambini e adolescenti

La dose e la frequenza di dosaggio per il bambino o l'adolescente dipenderà dal peso corporeo e dalla malattia. Il medico stabilirà la dose corretta per il suo bambino e prescriverà un dosaggio appropriato di etanercept. I pazienti pediatrici di peso uguale o superiore a 62,5 kg possono ricevere 25 mg due volte a settimana o 50 mg una volta a settimana e possono usare sia la siringa preriempita sia la penna preriempita a dosi fisse.

Sono disponibili altri prodotti a base di etanercept con dosaggio adatto ai bambini.

Per la poliartrite o l'oligoartrite estesa in pazienti a partire dai 2 anni di età con peso uguale o superiore a 62,5 kg, o l'artrite correlata ad entesite o l'artrite psoriasica in pazienti a partire dai 12 anni di età con peso uguale o superiore a 62,5 kg, la dose usuale è di 25 mg somministrata due volte a settimana o 50 mg somministrata una volta a settimana.

Per la psoriasi in pazienti a partire dai 6 anni d'età con peso uguale o superiore a 62,5 kg, la dose usuale è di 50 mg e deve essere somministrata una volta a settimana. Se Erelzi non ha effetto sulla condizione del bambino dopo 12 settimane, il medico potrebbe dirle di interrompere il trattamento con questo medicinale.

Il medico le fornirà informazioni dettagliate su come preparare e misurare il dosaggio appropriato.

Modo e via di somministrazione

Erelzi è somministrato tramite iniezione sotto la cute (uso sottocutaneo).

Istruzioni dettagliate su come iniettare Erelzi sono fornite nel paragrafo 7, "Istruzioni per l'uso di Erelzi penna SensoReady".

Non misceli la soluzione di Erelzi con altri medicinali.

Per aiutarla a ricordare, potrebbe essere utile scrivere in un'agenda in quale/i giorno/i della settimana Erelzi deve essere utilizzato.

Se usa più Erelzi di quanto deve

Se ha usato più Erelzi di quanto dovrebbe (sia iniettandone troppo in un'unica occasione sia usandolo troppo frequentemente), **parli immediatamente con un medico o un farmacista**. Tenga sempre con sé la scatola del medicinale, anche se vuota.

Se dimentica di prendere Erelzi

Se dimentica una dose, la somministri non appena si accorge della dimenticanza, a meno che la dose successiva sia programmata per il giorno successivo, nel qual caso deve saltare la dose dimenticata.

Continui poi a somministrare il medicinale nel (nei) giorno (i) stabilito (i). Se ha dimenticato la dose fino al giorno in cui è prevista la dose successiva, non prenda una dose doppia (due dosi nello stesso giorno) per compensare la dimenticanza della dose.

Se interrompe il trattamento con Erelzi

A seguito dell'interruzione del trattamento i sintomi della malattia possono ritornare.

Se ha qualsiasi dubbio sull'uso di questo medicinale, si rivolga al medico o al farmacista.

4. Possibili effetti indesiderati

Come tutti i medicinali, questo medicinale può causare effetti indesiderati sebbene non tutte le persone li manifestino.

Reazioni allergiche

Se uno qualsiasi dei seguenti effetti indesiderati si manifesta, non inietti più Erelzi. **Informi immediatamente il medico, o vada al pronto soccorso dell'ospedale più vicino.**

- Difficoltà a deglutire o a respirare
- Gonfiore della faccia, gola, mani o piedi
- Sensazione di nervosismo o ansia, palpitazioni, improvviso arrossamento della pelle e/o sensazione di calore
- Eruzione cutanea grave, prurito, orticaria (chiazze in rilievo di pelle rossa o chiara che spesso danno prurito)

Le reazioni allergiche gravi sono rare. Tuttavia uno qualsiasi dei sintomi sopra riportati può indicare una reazione allergica ad Erelzi; pertanto deve richiedere immediatamente cure mediche.

Effetti indesiderati gravi

Se nota uno qualsiasi dei seguenti effetti, lei o il bambino potete avere bisogno di cure mediche urgenti.

- Sintomi di **infezioni gravi** (compresa polmonite, infezioni profonde della pelle, infezioni articolari e infezione del sangue), come febbre alta che può essere accompagnata da tosse, mancanza di fiato, brividi, debolezza, o una zona calda, rossa, sensibile, dolente nella pelle o articolazioni;
- Sintomi di **alterazioni del sangue**, come sanguinamento, lividi o pallore;
- Sintomi di **alterazioni dei nervi**, come intorpidimento o formicolio, alterazioni della vista, dolore agli occhi o inizio di debolezza in un braccio o in una gamba;
- Sintomi di **insufficienza cardiaca o peggioramento di insufficienza cardiaca**, come fatica o mancanza di fiato durante l'attività, gonfiore alle caviglie, una sensazione di gonfiore al collo o all'addome, mancanza di fiato durante la notte o tosse, colore bluastrò delle unghie o delle labbra;
- Sintomi di **tumori**: i tumori possono riguardare qualunque parte del corpo, compresi pelle e sangue, ed i possibili sintomi dipendono dal tipo e dalla localizzazione del tumore. Questi sintomi possono comprendere perdita di peso, febbre, gonfiore (con o senza dolore), tosse persistente, presenza di cisti o escrescenze sulla pelle;
- Sintomi di **reazioni autoimmunitarie** (dove si creano anticorpi che possono danneggiare i tessuti normali del corpo), quali dolore, prurito, debolezza, anomalie nella respirazione, nel pensiero, nelle sensazioni o nella visione;
- Sintomi di **lupus o sindrome simile al lupus**, quali cambiamenti del peso corporeo, eruzione cutanea persistente, febbre, dolore alle articolazioni o ai muscoli, o affaticamento;
- Sintomi di **infiammazione dei vasi sanguigni**, quali dolore, febbre, arrossamento o

surriscaldamento della pelle o prurito.

Questi effetti indesiderati sono rari o non comuni, ma sono condizioni gravi (alcune delle quali possono raramente causare morte). Se si presenta una qualsiasi delle condizioni sopra descritte, informi immediatamente il medico, o si rechi al pronto soccorso dell'ospedale più vicino.

Gli effetti indesiderati noti di Erelzi comprendono quelli di seguito riportati, raggruppati per frequenza decrescente:

- **Molto comuni** (possono riguardare più di 1 persona su 10):
Infezioni (inclusi raffreddore, sinusite, bronchite, infezioni del tratto urinario ed infezioni della pelle); reazioni nel sito dell'iniezione (compreso sanguinamento, lividi, arrossamento, prurito, dolore e gonfiore). Reazioni nel sito di iniezione (queste non si manifestano così spesso dopo il primo mese di trattamento). Alcuni pazienti hanno sviluppato una reazione in un sito di iniezione precedentemente utilizzato.
- **Comuni** (possono riguardare fino a 1 persona su 10):
Reazioni allergiche; febbre; prurito; anticorpi diretti contro il tessuto normale (formazione di autoanticorpi).
- **Non comuni** (possono riguardare fino a 1 persona su 100):
Ridotto numero delle piastrine nel sangue; tumore della pelle (escluso melanoma); gonfiore localizzato della pelle (angioedema); orticaria (chiazze in rilievo di pelle rossa o chiara che spesso danno prurito); infiammazione agli occhi; psoriasi (prima comparsa o aggravamento), eruzione cutanea; infiammazione o cicatrizzazione dei polmoni; infiammazione dei vasi sanguigni che colpisce più di un organo.
- **Rari** (possono riguardare fino a 1 persona su 1000):
Reazioni allergiche gravi (compreso gonfiore grave localizzato della pelle e difficoltà respiratorie); linfoma (un tipo di tumore del sangue); melanoma (un tipo di tumore della pelle); riduzione congiunta del numero delle piastrine, globuli rossi e globuli bianchi; alterazioni del sistema nervoso (con grave debolezza muscolare e segni e sintomi simili a quelli della sclerosi multipla o infiammazione dei nervi dell'occhio o del midollo spinale); tubercolosi; insufficienza cardiaca congestizia in aggravamento; convulsioni; lupus o sindrome lupus-simile (i sintomi possono includere un'eruzione cutanea persistente, febbre, dolore alle articolazioni e stanchezza); basso numero dei globuli rossi, basso numero dei globuli bianchi, basso numero dei neutrofili (un tipo di globuli bianchi); test epatici del sangue elevati; eruzione cutanea che può portare a vesciche e desquamazioni gravi della cute; infiammazione del fegato causata dal suo sistema immunitario (epatite autoimmune); disordine immunitario che può colpire i polmoni, la pelle e i linfonodi (sarcoidosi); infezioni opportunistiche (infezioni dovute a un indebolimento del sistema immunitario).
- **Molto rari** (possono riguardare fino a 1 persona su 10000):
Incapacità del midollo osseo a produrre le cellule del sangue essenziali; danni ai nervi, compresa la sindrome di Guillain-Barré (una malattia grave che può compromettere la respirazione e danneggiare gli organi del corpo); necrolisi epidermica tossica (una malattia cutanea potenzialmente fatale).
- **Non noti** (la frequenza non può essere definita sulla base dei dati disponibili):
Leucemia (un tumore che colpisce il sangue e il midollo osseo); carcinoma a cellule di Merkel (un tipo di tumore della pelle); eccessiva attivazione delle cellule dei globuli bianchi associate all'infiammazione (sindrome da attivazione dei macrofagi); ricomparsa di epatite B (una infezione del fegato); peggioramento di una condizione chiamata dermatomiosite (infiammazione e debolezza muscolare, accompagnate da eruzione cutanea); Listeria (un'infezione batterica).

Effetti indesiderati in bambini e adolescenti

Gli effetti indesiderati e la loro frequenza osservati in bambini e adolescenti sono simili a quelli sopra descritti.

Segnalazione degli effetti indesiderati

Se manifesta un qualsiasi effetto indesiderato, compresi quelli non elencati in questo foglio, si rivolga al medico o al farmacista. Lei può inoltre segnalare gli effetti indesiderati direttamente tramite il sistema nazionale di segnalazione riportato nell'**Allegato V**. Segnalando gli effetti indesiderati lei può contribuire a fornire maggiori informazioni sulla sicurezza di questo medicinale.

5. Come conservare Erelzi

Tenere questo medicinale fuori dalla vista e dalla portata dei bambini.

Non usi questo medicinale dopo la data di scadenza che è riportata sul cartone e sull'etichetta della penna preriempita SensoReady dopo "Scad./EXP". La data di scadenza si riferisce all'ultimo giorno del mese.

Conservare in frigorifero (2 °C - 8 °C). Non congelare.

Tenere le penne preriempite nell'imballaggio esterno per proteggere il medicinale dalla luce.

Dopo aver preso una penna preriempita dal frigorifero, **attendere circa 15-30 minuti per permettere che la soluzione di Erelzi nella penna raggiunga la temperatura ambiente**. Non riscaldarla in alcun altro modo. È quindi raccomandato l'uso immediato.

Erelzi può essere conservato ad una temperatura massima di 25°C fino a 4 settimane, per una sola volta; dopo tale periodo non può essere riposto nuovamente in frigo. Se non utilizzato nelle 4 settimane fuori dal frigo, Erelzi deve essere gettato. Si raccomanda di annotare la data in cui Erelzi è posto fuori dal frigo e la data entro la quale Erelzi deve essere eliminato (non più di 4 settimane fuori dal frigo).

Ispezionare la soluzione all'interno della penna guardando attraverso la finestra di ispezione trasparente. La soluzione deve essere da limpida a leggermente opalescente, incolore a leggermente giallastra e può contenere piccole particelle proteiche bianche o quasi traslucide. Questo è l'aspetto normale di Erelzi. Non usi questa soluzione se presenta alterazioni di colore o appare torbida oppure se sono visibili particelle diverse da quelle descritte. Se ha dubbi riguardo all'aspetto della soluzione contatti il farmacista per assistenza.

Non getti alcun medicinale nell'acqua di scarico e nei rifiuti domestici. Chieda al farmacista come eliminare i medicinali che non utilizza più. Questo aiuterà a proteggere l'ambiente.

6. Contenuto della confezione e altre informazioni

Cosa contiene Erelzi

Il principio attivo è etanercept.

Ogni penna preriempita contiene 50 mg di etanercept.

Gli altri eccipienti sono acido citrico anidro, sodio citrato diidrato, sodio cloruro, saccarosio L-lisina cloridrato, sodio idrossido, acido cloridrico e acqua per preparazioni iniettabili.

Descrizione dell'aspetto di Erelzi e contenuto della confezione

Erelzi viene fornito sotto forma di soluzione iniettabile in una penna preriempita (SensoReady). La penna SensoReady contiene una soluzione per iniezione (preparazione iniettabile) da limpida a leggermente opalescente, incolore a leggermente giallastra. Ogni scatola contiene 1, 2 o 4 penne, le confezioni multiple contengono 12 (3 confezioni da 4) penne. È possibile che non tutte le confezioni siano commercializzate.

Titolare dell'Autorizzazione all'immissione in commercio

Sandoz GmbH
Biochemiestr. 10
A-6250 Kundl
Austria

Produttore

Sandoz GmbH Schaffhausen
Biochemiestr. 10
A-6336 Langkampfen
Austria

Questo foglio illustrativo è stato aggiornato il

Informazioni più dettagliate su questo medicinale sono disponibili sul sito web dell'Agenzia europea dei medicinali: <http://www.ema.europa.eu>.

7. Istruzioni per l'uso di Erelzi penna SensoReady



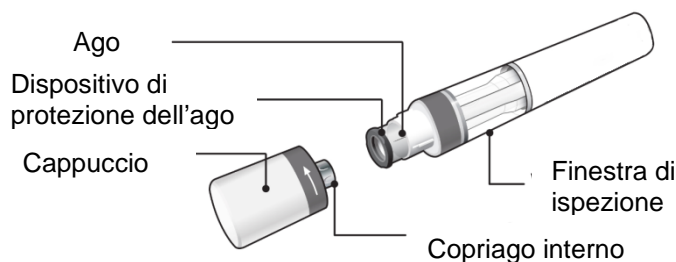
Leggere INTERAMENTE queste istruzioni prima di effettuare l'iniezione.
Le stesse informazioni sono disponibili anche sul sito www.erelzi.eu e al codice riportato qui sotto.



www.erelzi.eu

Queste istruzioni sono un aiuto per praticare correttamente l'iniezione mediante l'uso della penna SensoReady di Erelzi.
È importante non tentare di effettuare l'iniezione da soli finché non adeguatamente istruiti dal medico, dall'infermiere o dal farmacista.

Aspetto della penna SensoReady di Erelzi:



Penna SensoReady di Erelzi mostrata con il cappuccio rimosso. **Non** rimuovere il cappuccio fino a quando non è pronto per l'iniezione.

Conservare la penna confezionata in **frigorifero** tra 2°C e 8°C e tenerla **fuori dalla portata dei bambini**.

- **Non congelare** la penna.
- **Non agitare** la penna.
- Non usare la penna se è stata **fatta cadere** senza cappuccio.

Per un'iniezione più confortevole, tolga la penna dal frigorifero **15-30 minuti prima dell'iniezione** per consentire di raggiungere la temperatura ambiente.

Cosa necessita per l'iniezione:

Incluso nella confezione:

Una penna SensoReady di Erelzi nuova e non usata.



Non incluso nella confezione:

- Salviettina imbevuta di alcool.
- Batuffolo di cotone o garza.
- Contenitore per lo smaltimento di materiali taglienti.

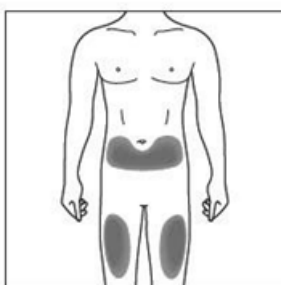


SALVIETTINA



CONTENITORE PER
MATERIALE TAGLIANTE

Prima dell'iniezione:



1. Importanti controlli di sicurezza prima dell'iniezione:

La soluzione deve essere da limpida a leggermente opalescente, incolore a leggermente giallastra e può contenere piccole particelle proteiche bianche o quasi traslucide. Questo è l'aspetto normale di Erelzi.

Non usare se il liquido è torbido, presenta alterazioni di colore oppure se presenta grumi, scaglie o particelle colorate.

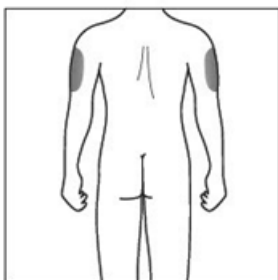
Non usare la penna dopo la **data di scadenza**.

Non usare se il **sigillo di sicurezza** è stato aperto.

Contattare il farmacista se la penna non soddisfa uno qualsiasi di questi controlli.

2a. Scelta della sede di iniezione:

- La sede raccomandata è la parte anteriore delle cosce. Può anche usare il basso addome, ma **non** l'area di 5 centimetri intorno all'ombelico.
- Scegliere una sede differente per ogni nuova iniezione.
- Non iniettare in aree dove la pelle è sensibile, sono presenti lividi, è arrossata, desquamata o indurita. Evitare le aree dove sono presenti cicatrici o smagliature. Se ha la psoriasi, l'iniezione **NON** deve essere effettuata direttamente in aree o lesioni in cui la pelle appare in rilievo, spessa, arrossata o desquamata ("lesioni cutanee psoriasiche").



2b. Solo per le persone che si occupano del paziente e gli operatori sanitari:

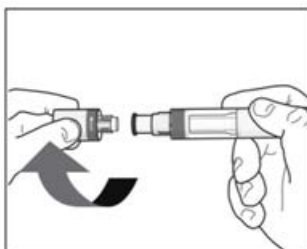
- Se l'iniezione le viene somministrata **da una persona che l'assiste o dagli operatori sanitari**, può essere effettuata anche nella parte superiore esterna delle braccia.



3. Pulizia della sede di iniezione:

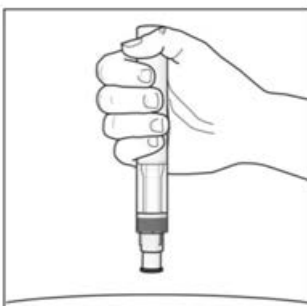
- Lavarsi le mani con sapone e acqua calda.
- Con un movimento circolare, pulire la sede di iniezione con un tampone imbevuto di alcool. Lasciare asciugare prima di effettuare l'iniezione.
- Non toccare di nuovo l'area pulita prima di effettuare l'iniezione.

Iniezione:



4. Rimozione del cappuccio:

- Rimuovere il cappuccio solo quando si è pronti per l'uso della penna.
- Svitare il cappuccio nella direzione delle frecce.
- Una volta che è stato rimosso, gettare il cappuccio. **Non tentare di rimettere il cappuccio.**
- Usare la penna entro 5 minuti dalla rimozione del cappuccio.



5. Posizione della penna:

- Tenere la penna a 90 gradi rispetto alla sede di iniezione pulita.

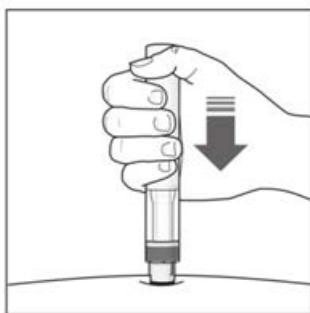


DA LEGGERE PRIMA DI ESEGUIRE L'INIEZIONE.

Durante l'iniezione sentirà **2 click sonori**.

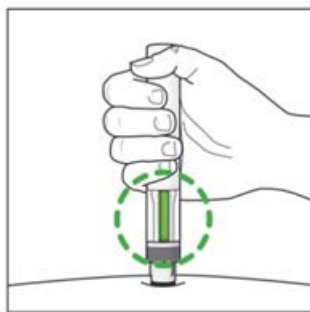
Il **primo click** indica che l'iniezione è iniziata. Diversi secondi più tardi un **secondo click** indicherà che l'iniezione è **quasi** completata.

Deve continuare a tenere saldamente la penna contro la pelle fino a quando l'**indicatore verde** riempirà la finestra e smetterà di muoversi.



6. Iniziare l'iniezione:

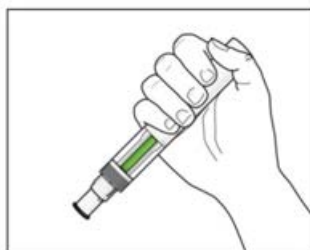
- Premere con fermezza la penna contro la pelle per iniziare l'iniezione.
- Il **primo click** indica che l'iniezione è iniziata.
- **Continuare a mantenere** la penna con fermezza contro la pelle.
- L'**indicatore verde** mostra lo stato di avanzamento dell'iniezione.



7. Completare l'iniezione:

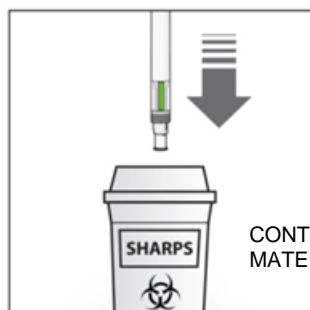
- Attendere il suono del **secondo click**. Questo indica che l'iniezione è **quasi** completata.
- Controllare che l'**indicatore verde** riempi la finestra e si sia fermato.
- La penna può essere ora rimossa.

Dopo l'iniezione:



8. Controllare che l'indicatore verde riempi la finestra:

- Questo significa che il medicinale è stato somministrato. Contattare il medico se l'indicatore verde non è visibile.
- Potrebbe verificarsi un leggero sanguinamento nella sede dell'iniezione. In tal caso si può premere un batuffolo di cotone o una garza sulla sede dell'iniezione e tenerlo per 10 secondi. Non strofinare la sede di iniezione. Se necessario è possibile coprire la sede dell'iniezione con un piccolo cerotto.



CONTENITORE PER
MATERIALE TAGLIANTE

9. Smaltire la penna SensoReady di Erelzi:

- Smaltire la penna utilizzata riponendola in un apposito contenitore per materiale tagliente (es. un contenitore richiudibile, resistente alle forature o similari).
- Non tentare mai di riutilizzare la penna.

In caso di domande, si rivolga a un medico, infermiere o farmacista che ha familiarità con Erelzi.