

PRILOG I.
SAŽETAK OPISA SVOJSTAVA LIJEKA

1. NAZIV LIJEKA

Erelzi 25 mg otopina za injekciju u napunjenoj štrcaljki
Erelzi 50 mg otopina za injekciju u napunjenoj štrcaljki
Erelzi 50 mg otopina za injekciju u napunjenoj brizgalici

2. KVALITATIVNI I KVANTITATIVNI SASTAV

Erelzi 25 mg otopina za injekciju u napunjenoj štrcaljki

Jedna napunjena štrcaljka sadrži 25 mg etanercepta (etanerceptum).

Erelzi 50 mg otopina za injekciju u napunjenoj štrcaljki

Jedna napunjena štrcaljka sadrži 50 mg etanercepta (etanerceptum).

Erelzi 50 mg otopina za injekciju u napunjenoj brizgalici

Jedna napunjena brizgalica sadrži 50 mg etanercepta (etanerceptum).

Etanercept je fuzijski protein kojeg čine Fc fragment i p75 receptor humanog čimbenika nekroze tumora (TNF) koji se proizvodi tehnologijom rekombinantne DNA u ekspresijskom sustavu stanica sisavaca iz jajnika kineskog hrčka (CHO).

Za cjeloviti popis pomoćnih tvari vidjeti dio 6.1.

3. FARMACEUTSKI OBLIK

Otopina za injekciju (injekcija).

Otopina za injekciju (injekcija) u napunjenoj brizgalici (brizgalica SensoReady).

Otopina je bistra ili blago opalescentna, bezbojna do blago žućkasta.

4. KLINIČKI PODACI

4.1 Terapijske indikacije

Reumatoidni artritis

Erelzi je u kombinaciji s metotreksatom indiciran za liječenje umjerenog do teškog aktivnog reumatoidnog artritisa u odraslih u slučaju neadekvatnog odgovora na antireumatske lijekove koji modificiraju tijek bolesti, uključivši metotreksat (osim ako je kontraindican).

Erelzi se može davati kao monoterapija u slučaju nepodnošljivosti metotreksata ili kada je nastavak liječenja metotreksatom neodgovarajući.

Erelzi je također indiciran u liječenju teškog, aktivnog i progresivnog reumatoidnog artritisa u odraslih koji prethodno nisu bili liječeni metotreksatom.

Pokazalo se da etanercept, kada je primijenjen sam ili u kombinaciji s metotreksatom, usporava progresiju oštećenja zglobova određenu rendgenskim snimanjem, a isto tako poboljšava i fizičku funkciju.

Juvenilni idiopatski artritis

Liječenje poliartritisa (s pozitivnim ili negativnim reumatoidnim faktorom) i produljenog oligoartritisa u djece i adolescenata od navršene 2 godine u kojih postoji neadekvatan odgovor na metotreksat ili ga dokazano ne podnose.

Liječenje psorijatičnog artritis u adolescenata od navršenih 12 godina u kojih postoji neadekvatan odgovor na metotreksat ili ga dokazano ne podnose.

Liječenje artritisa povezanog s entezitisom u adolescenata od navršenih 12 godina u kojih postoji neadekvatan odgovor na konvencionalnu terapiju ili je dokazano ne podnose.

Psorijatični artritis

Liječenje aktivnog i progresivnog psorijatičnog artritis u odraslih u slučaju prethodnog neodgovarajućeg odgovora na terapiju antireumatskim lijekovima koji modificiraju tijek bolesti. Pokazalo se da etanercept dovodi do poboljšanja fizičke funkcije u bolesnika s psorijatičnim artritisom te da smanjuje brzinu napredovanja oštećenja perifernih zglobova određenu pomoću rendgena u bolesnika s poliarтикуlarnom simetričnom podvrstom bolesti.

Aksijalni spondiloartritis

Ankilozantni spondilitis (AS)

Liječenje odraslih osoba s teškim aktivnim ankilozantnim spondilitisom koje nisu pokazale adekvatan odgovor na konvencionalnu terapiju.

Aksijalni spondiloartritis bez radioloških dokaza

Liječenje odraslih s teškim aksijalnim spondiloartritisom bez radioloških dokaza s objektivnim znakovima upale na koje upućuju povišene vrijednosti C-reaktivnog proteina (CRP) i/ili rezultati snimanja magnetskom rezonancijom (MR), a koji nisu imali odgovarajući odgovor na nesteroidne protuupalne lijekove (NSAIL).

Plak psorijaza

Liječenje odraslih s umjerenom do teškom plak psorijazom koji nisu pokazali odgovor na drugu sustavnu terapiju, uključujući ciklosporin, metotreksat ili psoralen i ultraljubičastu-A svjetlost (PUVA) ili je ta terapija kontraindicirana ili je bolesnici ne podnose (vidjeti dio 5.1).

Plak psorijaza dječje dobi

Liječenje kronične teške plak psorijaze u djece i adolescenata od navršene 6. godine kojima bolest nije odgovarajuće kontrolirana drugim sistemskim terapijama ili fototerapijom, ili ih bolesnici ne podnose.

4.2 Doziranje i način primjene

Liječenje lijekom Erelzi treba započeti i nadzirati liječnik specijalist s iskustvom u dijagnostici i liječenju reumatoidnog artritis, juvenilnog idiopatskog artritis, psorijatičnog artritis, ankilozantnog spondilitisa, aksijalnog spondiloartritisa bez radiološkog dokaza, plak psorijaze ili plak psorijaze dječje dobi. Bolesnicima koji se liječe lijekom Erelzi treba dati Karticu za bolesnika.

Erelzi je dostupan u jačinama od 25 mg i 50 mg.

Doziranje

Reumatoidni artritis

Preporučena doza etanercepta je 25 mg primijenjeno dva puta na tjedan. Alternativno, dokazana je sigurnost primjene i djelotvornost 50 mg etanercepta primijenjenog jednom tjedno (vidjeti dio 5.1).

Psorijatični artritis, ankilozantni spondilitis i aksijalni spondiloartritis bez radiološkog dokaza
Preporučena doza je 25 mg etanercepta primijenjeno dva puta na tjedan ili 50 mg etanercepta primijenjeno jednom tjedno.

Za sve gore navedene indikacije, dostupni podaci upućuju da se klinički odgovor najčešće postiže unutar 12 tjedana terapije. Nastavak terapije treba pažljivo razmotriti u bolesnika bez odgovora u ovom vremenskom razdoblju.

Plak psorijaza

Preporučena doza etanercepta je 25 mg primijenjeno dva puta tjedno ili 50 mg primijenjeno jednom tjedno. Alternativno, može se primijeniti 50 mg dva puta tjedno do najviše 12 tjedana, nakon čega slijedi, ako je potrebno, liječenje dozom od 25 mg primijenjeno dva puta tjedno ili 50 mg jednom tjedno. Liječenje etanerceptom se mora nastaviti dok se ne postigne remisija, najdulje do 24 tjedna. Kontinuirana terapija dulja od 24 tjedna može biti prikladna u nekih odraslih bolesnika (vidjeti dio 5.1.). Liječenje se mora prekinuti u onih bolesnika koji nisu pokazali nikakav odgovor nakon 12 tjedana. Ako je indicirano ponovno liječenje etanerceptom, moraju se slijediti gore navedene smjernice duljine liječenja. Primijenjena doza mora biti 25 mg dva puta tjedno ili 50 mg jednom tjedno.

Posebne populacije

Oštećenje bubrega ili jetre

Nije potrebna prilagodba doze.

Starije osobe

Nije potrebna prilagodba doze. Doziranje i način primjene jednaki su kao i u odraslih osoba starosti 18-64 godine.

Pedijatrijska populacija

Erelzi je dostupan samo kao napunjena štrcaljka od 25 mg, te napunjena štrcaljka i napunjena brizgalica od 50 mg. Stoga Erelzi nije moguće primijeniti pedijatrijskim bolesnicima kojima treba manja doza od pune doze od 25 mg ili 50 mg. Pedijatrijski bolesnici kojima treba drugačija doza od pune doze od 25 mg ili 50 mg ne smiju primiti Erelzi. Ako je nužna drugačija doza, potrebno je primijeniti druge lijekove koji sadrže etanercept i nude takvu mogućnost.

Doza etanercepta temelji se na tjelesnoj težini pedijatrijskih bolesnika. Bolesnici tjelesne težine manje od 62,5 kg trebaju primiti točnu dozu u mg/kg pripremljenu pomoću praška i otapala za otopinu za injekciju ili praška za otopinu za injekciju (vidjeti niže za doziranje kod određene indikacije). Bolesnicima tjelesne težine od 62,5 kg ili veće može se dati fiksna doza iz napunjene štrcaljke ili napunjene brizgalice.

Sigurnost i djelotvornost lijeka Erelzi u djece mlađe od 2 godine nisu ustanovljene.

Nema dostupnih podataka.

Juvenilni idiopatski artritis

Preporučena doza je 0,4 mg/kg (do najviše 25 mg po dozi) primijenjena dva puta tjedno u obliku supkutane injekcije s razmakom između doza od 3 do 4 dana ili doza od 0,8 mg/kg (do najviše 50 mg po dozi) primijenjena jednom tjedno. Potrebno je razmotriti prekid liječenja u bolesnika koji ne pokazuju odgovor na terapiju nakon 4 mjeseca.

Za liječenje djece s juvenilnim idiopatskim artritismom (JIA) tjelesne težine do 25 kg bile bi prikladnije bočice Erelzi jačine 10 mg.

Nisu provedena službena klinička ispitivanja u djece u dobi od 2 do 3 godine. Međutim, ograničeni podaci o sigurnosti primjene lijeka dobiveni iz registra bolesnika sugeriraju da je sigurnosni profil u djece između 2 i 3 godine starosti sličan onome koji je zabilježen u odraslih i djece u dobi od 4 godine ili više, kada se svaki tjedan dozira supkutano 0,8 mg/kg (vidjeti dio 5.1).

U djece mlađe od 2 godine općenito nije primjerena primjena etanercepta u indikaciji juvenilnog idiopatskog artritisa.

Pedijatrijska plak psorijaza (u dobi od 6 godina ili više)

Preporučena doza je 0,8 mg/kg (do maksimalno 50 mg po dozi) jednom tjedno u trajanju do 24 tjedna. Liječenje se mora prekinuti u bolesnika koji ne pokazuju odgovor na terapiju nakon 12 tjedana.

Ako je indicirano ponovno liječenje etanerceptom, moraju se slijediti gore navedene smjernice o trajanju terapije. Doza mora biti 0,8 mg/kg (do maksimalno 50 mg po dozi) jednom tjedno.

U djece mlađe od 6 godina općenito nije primjerena primjena etanercepta u indikaciji plak psorijaze.

Način primjene

Erelzi se primjenjuje supkutanom injekcijom (vidjeti dio 6.6).

Iscrpne upute za primjenu dane su u uputi o lijeku, u dijelu 7, "Upute za primjenu napunjene štrcaljke Erelzi" ili „Upute za primjenu Erelzi napunjene brizgalice“.

Detaljne upute vezano uz nenamjerno doziranje ili promjene u rasporedu doziranja uključujući propuštene doze, nalaze se u dijelu 3. upute o lijeku.

4.3 Kontraindikacije

Preosjetljivost na djelatnu tvar ili neku od pomoćnih tvari navedenih u dijelu 6.1.

Sepsa ili rizik od sepse.

Liječenje lijekom Erelzi se ne smije započeti u bolesnika s aktivnim infekcijama, uključivši kronične i lokalizirane infekcije.

4.4 Posebna upozorenja i mjere opreza pri uporabi

Sljedivost

Kako bi se poboljšala sljedivost bioloških lijekova, naziv i broj serije primijenjenog lijeka potrebno je jasno evidentirati.

Infekcije

Bolesnike treba ocijeniti s obzirom na moguće infekcije prije, za vrijeme i nakon liječenja lijekom Erelzi, vodeći računa o tome da prosječno poluvrijeme eliminacije etanercepta iznosi otprilike 70 sati (raspon od 7 do 300 sati).

Pri uzimanju etanercepta primijećeni su slučajevi teških infekcija, sepse, tuberkuloze i oportunističkih infekcija, uključujući i invazivne gljivične infekcije, listeriozu i legionelozu (vidjeti dio 4.8). Te infekcije uzrokovane su bakterijama, mikobakterijama, gljivicama, virusima i parazitima (uključujući protozoe). U nekim slučajevima određene gljivične i druge oportunističke infekcije nisu prepoznate, što je rezultiralo kašnjenjem odgovarajućeg liječenja, a katkad i smrću. Pri ocjeni podložnosti bolesnika infekcijama treba razmotriti rizik za razvoj oportunističke infekcije (npr. izlaganje endemskim mikozama).

Bolesnike u kojih se razviju nove infekcije za vrijeme liječenja lijekom Erelzi mora se pažljivo nadgledati. U slučaju razvoja ozbiljne infekcije primjena lijeka Erelzi mora se obustaviti. Nisu procijenjene djelotvornost i sigurnost primjene etanercepta u bolesnika s kroničnom infekcijom. Liječnik mora pristupiti s oprezom liječenju lijekom Erelzi bolesnika s anamnezom recidivirajućih ili kroničnih infekcija ili s postojećim stanjem koje ih može činiti sklonijima infekciji, kao što je uznapredovala ili loše kontrolirana šećerna bolest.

Tuberkuloza

U bolesnika liječenih etanerceptom opisani su slučajevi aktivne tuberkuloze, uključujući milijarnu tuberkulozu i tuberkulozu na ekstrapulmonalnim lokacijama.

Prije početka terapije lijekom Erelzi svi bolesnici moraju proći pregled s obzirom na aktivnu i inaktivnu ('latentnu') tuberkulozu. Ovaj pregled mora uključivati detaljnu anamnezu s osobnom anamnezom tuberkuloze ili mogućeg prethodnog kontakta s tuberkulozom te prethodnu i/ili tekuću imunosupresivnu terapiju. U svih je bolesnika potrebno provesti odgovarajuće testove probira, tj. tuberkulinski kožni test i rendgen toraksa (mogu se primijeniti lokalne preporuke). Preporučuje se zabilježiti provođenje navedenih testova u Karticu za bolesnika. Liječnike koji propisuju lijek treba upozoriti na rizik lažno negativnih rezultata tuberkulinskog kožnog testa, osobito u bolesnika koji su teško bolesni ili imunokompromitirani.

Ako je postavljena dijagnoza aktivne tuberkuloze, nije dozvoljeno započeti terapiju lijekom Erelzi. Ako je postavljena dijagnoza inaktivne ('latentne') tuberkuloze, mora se započeti liječenje latentne tuberkuloze antituberkuloticima prije početka primjene lijeka Erelzi, u skladu s lokalnim preporukama. U navedenoj situaciji nužno je vrlo pomno razmotriti omjer koristi i rizika terapije lijekom Erelzi.

Svim bolesnicima treba savjetovati da potraže liječnički savjet u slučaju pojave znakova/simptoma koji upućuju na tuberkulozu (npr. stalni kašalj, mršavljenje/gubitak tjelesne težine, subfebrilnost) za vrijeme ili nakon liječenja lijekom Erelzi.

Reaktivacija hepatitisa B

Zabilježena je reaktivacija hepatitisa B u bolesnika koji su prethodno bili zaraženi virusom hepatitisa B (HBV) i primali antagoniste TNF-a, uključujući etanercept. To uključuje izvještaje reaktivacije hepatitisa B u bolesnika koji su bili anti-HBc pozitivni, ali HBsAg negativni. Bolesnike treba testirati na HBV infekciju prije započinjanja terapije lijekom Erelzi. Za bolesnike koji su pozitivni na HBV infekciju preporučuje se konzultacija s liječnikom s iskustvom u liječenju hepatitisa B. Nužan je oprez u slučaju davanja lijeka Erelzi bolesnicima koji su prethodno bili zaraženi HBV-om. Takve bolesnike je potrebno kontrolirati s obzirom na znakove i simptome aktivne HBV infekcije tijekom terapije i nekoliko tjedana nakon završetka terapije. Odgovarajući podaci o liječenju bolesnika zaraženih HBV-om kombinacijom antivirusne terapije i antagonista TNF-a nisu dostupni. U bolesnika koji razviju HBV infekciju, terapiju lijekom Erelzi treba prekinuti i započeti učinkovitu antivirusnu terapiju s odgovarajućim suportivnim liječenjem.

Pogoršanje hepatitisa C

Opisani su slučajevi pogoršanja hepatitisa C u bolesnika koji su primali etanercept. Erelzi se mora koristiti s oprezom u bolesnika s hepatitisom C u anamnezi.

Istodobno liječenje anakinrom

Istodobno davanje etanercepta i anakinre povezano je s povećanim rizikom od ozbiljnih infekcija i neutropenije u usporedbi s monoterapijom etanerceptom. Nije dokazano da ova kombinacija povećava kliničku korist. Stoga se ne preporučuje kombinirana primjena lijeka Erelzi i anakinre (vidjeti dijelove 4.5 i 4.8).

Istodobno liječenje abataceptom

U kliničkim ispitivanjima istodobna primjena abatacepta i etanercepta rezultirala je povećanom incidencijom ozbiljnih štetnih događaja. Ova kombinacija nije pokazala povećanu kliničku korist te se stoga takva primjena ne preporučuje (vidjeti dio 4.5).

Alergijske reakcije

Alergijske reakcije često su povezane s primjenom etanercepta. Zabilježene alergijske reakcije uključivale su angioedem i urtikariju. Također su zabilježene i ozbiljne reakcije. U slučaju pojave bilo kakve ozbiljne alergijske ili anafilaktičke reakcije, mora se odmah obustaviti terapija lijekom Erelzi i započeti odgovarajuća terapija.

Imunosupresija

Budući da je TNF medijator upale te mijenja stanični imunološki odgovor, za sve antagoniste TNF-a, uključivši Erelzi, postoji mogućnost utjecaja na obrambene reakcije bolesnika protiv infekcija i zloćudnih bolesti. U ispitivanju koje je provedeno u 49 odraslih bolesnika s reumatoidnim artritisom liječenih etanerceptom nije bilo dokaza o smanjenju preosjetljivosti odgođenog tipa, smanjenju razine imunoglobulina ni promjeni ukupnog broja populacije izvršnih stanica.

Dva bolesnika s juvenilnim idiopatskim artritisom razvila su infekciju varicella virusom te znakove i simptome aseptičkog meningitisa koji su se povukli bez trajnih posljedica. Bolesnici koji su izloženi značajnom riziku infekcije virusom varicelle trebaju privremeno prekinuti liječenje lijekom Erelzi te se mora razmotriti profilaktičko liječenje Varicella Zoster Imunoglobulinom.

Sigurnost primjene i djelotvornost etanercepta u bolesnika s imunosupresijom nisu ispitane.

Zloćudne bolesti i limfoproliferativni poremećaji

Solidni tumori i hematopoetske zloćudne bolesti (izuzimajući rak kože)

Nakon stavljanja u promet zabilježeni su slučajevi raznih zloćudnih bolesti (uključujući karcinome dojke i pluća te limfome) (vidjeti dio 4.8).

U kontroliranom dijelu kliničkih ispitivanja antagonista TNF-a uočeno je više slučajeva limfoma među bolesnicima koji su primali antagoniste TNF-a u usporedbi s kontrolnom skupinom bolesnika. Međutim, pojava je bila rijetka, a period praćenja bolesnika liječenih placeboom bio je kraći nego u bolesnika liječenih antagonistima TNF-a. U razdoblju nakon stavljanja lijeka u promet prijavljeni su slučajevi leukemije u bolesnika koji su liječeni antagonistima TNF-a. Postoji povećani osnovni rizik za pojavu limfoma i leukemija u bolesnika s dugotrajnom, visoko aktivnom upalnom bolesti, što otežava procjenu rizika.

Prema postojećem znanju ne može se isključiti mogući rizik od razvoja limfoma, leukemija ili drugih hematopoetskih zloćudnih bolesti ili solidnih tumora u bolesnika liječenih antagonistima TNF-a. Treba biti oprezan kada se razmatra liječenje antagonistima TNF-a bolesnika koji u anamnezi imaju zloćudne bolesti, kao i kada se razmatra nastavak liječenja bolesnika koji su razvili zloćudnu bolest.

U razdoblju nakon stavljanja lijeka u promet među djecom, adolescentima i mlađim odraslima (do 22 godine) liječenih antagonistima TNF-a, uključujući etanercept (početak liječenja ≤ 18 godina starosti), prijavljeni su slučajevi zloćudnih bolesti, od kojih su neki imali smrtni ishod. Otprilike polovica slučajeva su bili limfomi. Ostali slučajevi bile su različite vrste zloćudnih bolesti, uključujući rijetke zloćudne bolesti tipično povezane sa imunosupresijom. U djece i adolescenata liječenih antagonistima TNF-a, ne može se isključiti rizik razvoja zloćudnih bolesti.

Rak kože

Melanom i nemelanomski rak kože (engl. *non-melanoma skin cancer*, NMSC) primijećeni su u bolesnika liječenih antagonistima TNF-a, uključujući etanercept. U razdoblju nakon stavljanja lijeka u

promet u bolesnika liječenih etanerceptom vrlo su rijetko prijavljeni slučajevi pojave karcinoma Merkelovih stanica. U svih bolesnika, a pogotovo u onih koji su pod povećanim rizikom od raka kože, preporučuju se periodički pregledi kože.

Kombiniranjem rezultata kontroliranih kliničkih ispitivanja etanercepta primijećeno je više slučajeva NMSC-a u bolesnika koji su dobivali etanercept u usporedbi s bolesnicima u kontrolnoj skupini, posebno u bolesnika sa psorijazom.

Cijepljenje

Živa cjepiva ne smiju se davati istodobno s lijekom Erelzi. Nisu dostupni podaci o sekundarnom prijenosu infekcija putem živih cjepiva u bolesnika koji primaju etanercept. U dvostruko slijepom, placebom kontroliranom, randomiziranom kliničkom ispitivanju u odraslih bolesnika s psorijatičnim artritisom, 184 bolesnika je također primilo polivalentno pneumokokno polisaharidno cjepivo u 4. tjednu. U ovom ispitivanju je većina bolesnika s psorijatičnim artritisom koji su primali etanercept mogla postići učinkovit imunološki odgovor B-stanica na pneumokokno polisaharidno cjepivo, iako su vrijednosti titra u agregatu bile umjereno niže, dok je nekoliko bolesnika imalo dvostruki porast titra u usporedbi s bolesnicima koji nisu primali etanercept. Klinički značaj ovog zapažanja nije poznat.

Stvaranje autoprotutijela

Liječenje lijekom Erelzi može uzrokovati stvaranje autoimunih protutijela (vidjeti dio 4.8).

Hematološke reakcije

U bolesnika liječenih etanerceptom prijavljeni su rijetki slučajevi pancitopenije i vrlo rijetki slučajevi aplastične anemije, ponekad sa smrtnim ishodom. Pri liječenju lijekom Erelzi potreban je oprez u bolesnika u kojih u anamnezi postoji pojava krvnih diskrazija. Sve bolesnike i roditelje/staratelje treba savjetovati da hitno zatraže savjet liječnika ako u tijeku liječenja lijekom Erelzi bolesnik razvije bilo kakve znakove i simptome koji upućuju na krvne diskrazije ili infekcije (npr. perzistirajuća povišena temperatura, upala grla, modrice, krvarenja, bljedilo). Takve je bolesnike potrebno hitno pregledati, uključivši kompletnu krvnu sliku. U slučaju da se potvrdi krvna diskrazija, davanje lijeka Erelzi mora se prekinuti.

Neurološki poremećaji

U bolesnika liječenih etanerceptom bilo je rijetkih prijava demijelinizacijskih poremećaja SŽS (vidjeti dio 4.8). Osim toga, rijetko je bilo prijava perifernih demijelinizirajućih polineuropatija (uključujući Guillan-Barréov sindrom, kroničnu upalnu demijelinizirajuću polineuropatiju, demijelinizirajuću polineuropatiju i multifokalnu motoričku neuropatiju). Premda nisu provedena klinička ispitivanja etanercepta u terapiji bolesnika s multiplom sklerozom, klinička ispitivanja drugih antagonista TNF-a u bolesnika s multiplom sklerozom pokazala su porast aktivnosti bolesti. Prije propisivanja lijeka Erelzi u osoba koje već neko vrijeme boluju, ili su nedavno oboljele, ili u kojih postoji povećana opasnost od razvoja demijelinizirajuće bolesti, preporučuje se pažljivo procijeniti odnos rizika i koristi, uključujući neurološku procjenu.

Kombinirana terapija

U kontroliranom kliničkom ispitivanju bolesnika s reumatoidnim artritisom u trajanju od dvije godine nisu nađeni neočekivani učinci kombinacije etanercepta i metotreksata s obzirom na sigurnost primjene te je sigurnosni profil etanercepta davanog u kombinaciji s metotreksatom bio sličan onima koji su opisani u ispitivanjima samo s etanerceptom, odnosno samo metotreksatom. Dugoročna ispitivanja za procjenu sigurnosti primjene ove kombinacije su u tijeku. Nije provjerena dugoročna sigurnost primjene etanercepta u kombinaciji s drugim antireumatskim lijekovima koji modificiraju tijek bolesti.

Primjena etanercepta u kombinaciji s drugom sustavnom terapijom ili fototerapijom za liječenje psorijaze nije ispitana.

Oštećenje bubrega i jetre

Temeljem farmakokinetičkih podataka (vidjeti dio 5.2) u liječenju bolesnika s oštećenjem bubrega ili jetre nije potrebna prilagodba doza. Podaci o kliničkim iskustvima s takvim bolesnicima su ograničeni.

Kongestivno zatajenje srca (Kongestivno srčano zatajenje)

Liječnici moraju biti oprezni prilikom propisivanja lijeka Erelzi bolesnicima koji boluju od kongestivnog zatajenja srca. U bolesnika koji su primali etanercept nakon stavljanja u promet zabilježena su pogoršanja bolesti kongestivnog zatajenja srca, sa i bez ustanovljivih pospješujućih čimbenika. Također su rijetko (< 0,1%) prijavljeni slučajevi novog nastupa kongestivnog zatajenja srca, uključujući kongestivno zatajenje srca u bolesnika sa poznatom postojećom kardiovaskularnom bolešću. Neki od ovih bolesnika bili su mlađi od 50 godina. Dva velika klinička ispitivanja primjene etanercepta u liječenju kongestivnog zatajenja srca prekinuta su ranije uslijed nedostatne djelotvornosti. Iako ne uvjerljivo, podaci iz jednog od ovih ispitivanja upućivali su na moguću tendenciju pogoršanja kongestivnog zatajenja srca u bolesnika liječenih etanerceptom.

Alkoholni hepatitis

U randomiziranom, placebom kontroliranom ispitivanju faze II u 48 hospitaliziranih bolesnika liječenih etanerceptom ili placebom zbog umjerenog do teškog alkoholnog hepatitisa etanercept nije bio djelotvoran, a stopa smrtnosti u bolesnika liječenih etanerceptom nakon 6 mjeseci bila je značajno viša. Dakle, Erelzi se ne smije koristiti u bolesnika za liječenje alkoholnog hepatitisa. Liječnici moraju biti oprezni kada primjenjuju Erelzi u bolesnika koji boluju od umjerenog do teškog alkoholnog hepatitisa.

Wegenerova granulomatoza

Placebom kontrolirano ispitivanje u kojem je 89 odraslih bolesnika liječeno etanerceptom koji je dodan standardnoj terapiji (koja je uključivala ciklofosamid ili metotreksat te glukokortikoide) s medijanom trajanja od 25 mjeseci nije pokazalo da je etanercept učinkovit u liječenju Wegenerove granulomatoze. Incidencija različitih vrsta ne-kožnih zloćudnih bolesti bila je značajno veća u bolesnika koji su liječeni etanerceptom u odnosu na kontrolnu skupinu. Erelzi se ne preporučuje za liječenje Wegenerove granulomatoze.

Hipoglikemija u bolesnika liječenih zbog šećerne bolesti

U bolesnika koji uzimaju lijekove za liječenje šećerne bolesti, nakon uvođenja etanercepta bila je zabilježena hipoglikemija, koja je zahtijevala smanjenje antidijabetika u nekih od tih bolesnika.

Posebne populacije

Starije osobe

U ispitivanjima faze III u reumatoidnom artritisu, psorijatičnom artritisu i ankilozantnom spondilitisu nije primijećena ukupna razlika u pojavi štetnih događaja, ozbiljnih štetnih događaja i ozbiljnih infekcija između bolesnika u dobi od 65 godina ili starijih koji su primali etanercept, u usporedbi s mlađim bolesnicima. Međutim, nužan je oprez pri liječenju starijih bolesnika te osobita pozornost s obzirom na pojavu infekcija.

Pedijatrijska populacija

Cijepljenje

Preporučuje se da, ako je moguće, pedijatrijski bolesnici obave cijepljenje prema trenutno važećem kalendaru cijepljenja prije nego se započne liječenje lijekom Erelzi (vidjeti dio iznad: Cijepljenje).

Sadržaj natrija

Ovaj lijek sadrži manje od 1 mmol (23 mg) natrija po 25 mg ili 50 mg, tj. zanemarive količine natrija.

4.5 Interakcije s drugim lijekovima i drugi oblici interakcija

Istodobno liječenje anakinrom

U odraslih bolesnika koji su istodobno liječeni etanerceptom i anakinrom opažena je povećana stopa ozbiljnih infekcija u usporedbi s bolesnicima koji su liječeni samo etanerceptom ili samo anakinrom (povijesni podaci).

Osim toga, u dvostruko slijepom, placebom kontroliranom ispitivanju u odraslih bolesnika koji su primali osnovnu terapiju metotreksatom, opaženo je da bolesnici koji su liječeni etanerceptom i anakinrom imaju povećanu stopu ozbiljnih infekcija (7%) i neutropenije u odnosu na bolesnike liječene samo etanerceptom (vidjeti dijelove 4.4 i 4.8). Nije dokazano da kombinacija etanercepta i anakinre povećava kliničku korist te se stoga ne preporučuje.

Istodobno liječenje abataceptom

U kliničkim ispitivanjima istodobna primjena abatacepta i etanercepta rezultirala je povećanom incidencijom ozbiljnih štetnih događaja. Ova kombinacija nije pokazala povećanu kliničku korist te se stoga istodobna primjena ova dva lijeka ne preporučuje. (vidjeti dio 4.4.)

Istodobno liječenje sulfasalazinom

U kliničkom ispitivanju s odraslim bolesnicima koji su primali uobičajene doze sulfasalazina, kojima je dodan etanercept, bolesnici u skupini s ovom kombinacijom imali su statistički značajan pad prosječnog broja leukocita u usporedbi sa skupinama koje su liječene samo etanerceptom ili samo sulfasalazinom. Klinički značaj navedene interakcije nije poznat. Liječnici moraju biti oprezni kod razmatranja istodobne primjene etanercepta i sulfasalazina.

Izostanak interakcija

U kliničkim ispitivanjima nisu primijećene interakcije prilikom primjene etanercepta s glukokortikoidima, salicilatima (osim sulfasalazina), nesteroidnim protuupalnim lijekovima (NSAIL), analgeticima ni metotreksatom. Za savjet o cijepljenju vidjeti dio 4.4.

Nisu opažene klinički značajne farmakokinetičke interakcije u ispitivanjima s metotreksatom, digoksinom ili varfarinom.

4.6 Plodnost, trudnoća i dojenje

Žene u reproduktivnoj dobi

Žene u reproduktivnoj dobi trebaju razmotriti korištenje odgovarajuće kontracepcije kako bi spriječile trudnoću tijekom liječenja Erelzijem, kao i tri tjedna nakon prestanka liječenja.

Trudnoća

Ispitivanja razvojne toksičnosti u štakora i kunića nisu pokazala nikakve štetne učinke etanercepta na fetus ni na novorođene štakore. Učinci etanercepta na ishode trudnoća ispitivani su u dva opservacijska kohortna ispitivanja. U jednom opservacijskom ispitivanju koje je uspoređivalo trudnoće koje su bile izložene etanerceptu (n=370) tijekom prvog tromjesečja sa trudnoćama koje nisu bile izložene etanerceptu ili drugim antagonistima TNF-a (n=164), zabilježena je viša stopa velikih urođenih mana (prilagođen omjer izgleda 2,4; 95% CI: 1,0-5,5). Vrste velikih urođenih mana bile su u skladu s onima koje su najčešće prijavljivane u općoj populaciji i nije utvrđen nikakav osobit obrazac abnormalnosti. Nije zabilježena promjena u stopi spontanijih pobačaja, mrtvorodenčadi ili manjih malformacija. U drugom opservacijskom ispitivanju u obliku registra, provedenom u više država, koje je uspoređivalo rizik od štetnih ishoda trudnoća u žena izloženih etanerceptu tijekom prvih 90 dana trudnoće (n=425) i žena izloženih nebiološkim lijekovima (n=3 497), nije zabilježen povećan rizik od velikih urođenih mana (grubi omjer izgleda = 1,22; 95% CI: 0,79-1,90; prilagođen omjer izgleda = 0,96; 95% CI: 0,58-1,60 nakon prilagodbe prema državi, bolesti majke, paritetu, dobi majke i pušenju u ranom stadiju trudnoće). Ovo ispitivanje nije pokazalo ni povećane rizike od manjih urođenih mana, prijevremenog poroda, mrtvorodenja ili infekcija u prvoj godini života za dojenčad čije su majke bile izložene etanerceptu tijekom trudnoće. Erelzi se tijekom trudnoće smije primjenjivati samo ako je to posve neophodno.

Etanercept prolazi kroz placentu i može se otkriti u serumu dojenčadi žena koje su bile liječene etanerceptom tijekom trudnoće. Klinički utjecaj je nepoznat, no dojenčad može imati povećan rizik od infekcija. Primjena živih cjepiva dojenčadi 16 tjedana nakon majčine zadnje doze lijeka Erelzi obično se ne preporučuje.

Dojenje

Za vrijeme laktacije u ženki štakora, nakon supkutane primjene, etanercept se izlučio u mlijeku te je otkriven u serumu sisajuće mladunčadi. Ograničeni podaci dobiveni iz objavljene literature pokazuju da je etanercept u niskim razinama otkriven u majčinom mlijeku u ljudi. Može se razmotriti korištenje etanercepta tijekom dojenja ako se vodi računa o koristi dojenja za dijete i koristi terapije za ženu.

Dok se očekuje da će sistemska izloženost u dojenčeta biti niska jer se etanercept u velikoj mjeri razgrađuje u gastrointestinalnom traktu, dostupni su ograničeni podaci vezani uz sistemska izloženost u dojenčeta. Stoga se može razmotriti primjena živih cjepiva (npr. BCG) u dojenčeta kada majka prima etanercept 16 tjedana nakon prekida dojenja (ili u ranijem trenutku ako su razine etanercepta u serumu dojenčeta nemjerljive).

Plodnost

Neklinički podaci o perinatalnoj i postnatalnoj toksičnosti etanercepta i njegovom učinku na plodnost i opću sposobnost reprodukcije nisu dostupni.

4.7 Utjecaj na sposobnost upravljanja vozilima i rada sa strojevima

Erelzi ne utječe ili zanemarivo utječe na sposobnost upravljanja vozilima i rada sa strojevima.

4.8 Nuspojave

Sažetak sigurnosnog profila lijeka

Najčešće prijavljene nuspojave su reakcije na mjestu primjene injekcije (kao bol, oticanje, svrbež, crvenilo i krvarenje na mjestu uboda), infekcije (kao infekcije gornjih dišnih puteva, bronhitis, infekcije mokraćnog mjehura i kožne infekcije), glavobolja, alergijske reakcije, razvoj autoprotilutijela, svrbež i vrućica.

Prilikom primjene etanercepta također su prijavljene i ozbiljne nuspojave. Antagonisti TNF-a, kao što je etanercept, utječu na imunološki sustav i njihova primjena može imati učinak na obranu organizma protiv infekcija i raka. Ozbiljne infekcije zahvaćaju manje od 1 na 100 bolesnika liječenih etanerceptom. Prijave uključuju slučajeve fatalnih i životno ugrožavajućih infekcija i sepsu. Za vrijeme primjene etanercepta također su prijavljeni slučajevi raznih zloćudnih bolesti uključujući rak dojke, pluća, kože i limfnih žlijezda (limfomi).

Prijavljene su i ozbiljne hematološke, neurološke i autoimune reakcije. One uključuju rijetke prijave pancitopenije i vrlo rijetke prijave aplastične anemije. Tijekom primjene etanercepta slučajevi središnje demijelinizacije prijavljeni su rijetko, dok su slučajevi periferne demijelinizacije prijavljeni vrlo rijetko. Prijavljene su također i slučajevi lupusa, stanja nalik lupusu i vaskulitisa.

Tablični popis nuspojava

Sljedeći popis nuspojava temelji se na iskustvu iz kliničkih ispitivanja u odraslih osoba, kao i iskustvu nakon stavljanja lijeka u promet.

Nuspojave su navedene prema klasifikaciji organskih sustava i učestalosti (broj bolesnika u kojih se očekuje pojava navedene reakcije), sukladno sljedećim kategorijama: vrlo često ($\geq 1/10$), često ($\geq 1/100$ i $< 1/10$), manje često ($\geq 1/1000$ i $< 1/100$), rijetko ($\geq 1/10\ 000$ i $< 1/1000$), vrlo rijetko ($< 1/10\ 000$), nepoznato (ne može se procijeniti iz dostupnih podataka).

Klasifikacija organskih sustava	Vrlo često $\geq 1/10$	Često $\geq 1/100$ i $< 1/10$	Manje često $\geq 1/1000$ i $< 1/100$	Rijetko $\geq 1/10\ 000$ i $< 1/1000$	Vrlo rijetko $< 1/10\ 000$	Nepoznato (ne može se procijeniti iz dostupnih podataka)
Infekcije i infestacije	Infekcija (uključujući i infekciju gornjih dišnih puteva, bronhitis, cistitis, kožnu infekciju)*		Ozbiljne infekcije (uključujući pneumoniju, celulitis, bakterijski artritis, sepsu i parazitarne infekcije)*	Tuberkuloza, oportunistička infekcija (uključujući invazivne gljivične, protozoalne, bakterijske, atipične mikobakterijske, virusne infekcije i Legionellu)*		Reaktivacija hepatitisa B, listeria
Dobroćudne, zloćudne i nespecificirane novotvorine (uključujući ciste i polipe)			Ne-melanomski rak kože* (vidjeti dio 4.4)	Maligni melanom (vidjeti dio 4.4), limfom, leukemija		Karcinom Merkelovih stanica (vidjeti dio 4.4), Kaposijev sarkom
Poremećaji krvi i limfnog sustava			Trombocitopenija, anemija, leukopenija, neutropenija	Pancitopenija*	Aplastična anemija*	Hematofagična histiocitoza (sindrom aktivacije makrofaga)*

Klasifikacija organskih sustava	Vrlo često ≥ 1/10	Često ≥ 1/100 i < 1/10	Manje često ≥ 1/1000 i < 1/100	Rijetko ≥ 1/10 000 i < 1/1000	Vrlo rijetko < 1/10 000	Nepoznato (ne može se procijeniti iz dostupnih podataka)
Poremećaji imunološkog sustava		Alergijske reakcije (vidjeti Poremećaji kože i potkožnog tkiva), nastanak autoprotutijela *	Vaskulitis (uključujući vaskulitis s pozitivnim antineutrofilnim citoplazmatskim protutijelima)	Ozbiljne alergijske/anafilaktične reakcije (uključujući angioedem, bronhospazam), sarkoidoza		Pogoršanje simptoma dermatomiozitisa
Poremećaji živčanog sustava	Glavobolja			Slučajevi demijelinizacije SŽS koji upućuju na multiplu sklerozu ili lokalizirana demijelinizirajuća stanja, kao što su neuritis vidnog živca i transverzalni mijelitis (vidjeti dio 4.4), slučajevi periferne demijelinizacije, uključujući Guillain-Barréov sindrom, kroničnu upalnu demijelinizirajuću polineuropatiju, demijelinizirajuću polineuropatiju i multifokalnu motoričku neuropatiju (vidjeti dio 4.4), napadaj		
Poremećaji oka			Uveitis, skleritis			
Srčani poremećaji			Pogoršanje kongestivnog srčanog zatajenja (vidjeti dio 4.4)	Novi nastupi kongestivnog srčanog zatajenja (vidjeti dio 4.4)		
Poremećaji dišnog sustava, prsišta i sredoprsta				Intersticijska plućna bolest (uključujući pneumonitis i plućnu fibrozu)*		
Poremećaji probavnog sustava			Upalne bolesti crijeva			
Poremećaji jetre i žuči			Povišeni jetreni enzimi*	Autoimuni hepatitis*		

Klasifikacija organskih sustava	Vrlo često ≥ 1/10	Često ≥ 1/100 i < 1/10	Manje često ≥ 1/1000 i < 1/100	Rijetko ≥ 1/10 000 i < 1/1000	Vrlo rijetko < 1/10 000	Nepoznato (ne može se procijeniti iz dostupnih podataka)
Poremećaji kože i potkožnog tkiva		Pruritus, osip	Angioedem, psorijaza (uključujući novonastalu ili pogoršanje postojeće i pustularnu, u prvom redu na dlanovima i tabanima), urtikarija, psorijatični osip	Stevens–Johnsonov sindrom, kožni vaskulitis (uključujući hipersenzitivni vaskulitis), erythema multiforme, lihenoidne reakcije	Toksična epidermalna nekroliza	
Poremećaji mišićno-koštanog sustava i vezivnog tkiva				Kutani lupus eritematozus, subakutni kutani lupus eritematozus, sindrom nalik lupusu		
Poremećaji bubrega i mokraćnog sustava				Glomerulonefritis		
Opći poremećaji i reakcije na mjestu primjene	Reakcije na mjestu primjene injekcije (uključujući i krvarenje, modrice, eritem, svrbež, bol, oticanje)*	Pireksija				

* vidjeti niže navedeni Opis odabranih nuspojava.

Opis odabranih nuspojava

Zloćudne bolesti i limfoproliferativni poremećaji

Sto dvadeset devet (129) novih zloćudnih bolesti različitih tipova zabilježeno je u 4114 bolesnika s reumatoidnim artritisom liječenih etanerceptom u razdoblju do približno 6 godina u kliničkim ispitivanjima, uključujući 231 bolesnika liječenog etanerceptom u kombinaciji s metotreksatom u dvogodišnjem ispitivanju s aktivnom kontrolom. Zabilježene stope i incidencije u ovim kliničkim ispitivanjima slične su očekivanim za ispitivanu populaciju. Ukupno su dvije zloćudne bolesti zabilježene u kliničkim ispitivanjima prosječnog trajanja 2 godine koja su uključivala 240 etanerceptom liječenih bolesnika s psorijatičkim artritisom. Šest zloćudnih bolesti je zabilježeno u bolesnika liječenih etanerceptom u kliničkim ispitivanjima trajanja duljeg od 2 godine u 351 bolesnika s ankilozantnim spondilitisom. U skupini od 2711 bolesnika s plak psorijazom liječenih etanerceptom u dvostruko slijepom, otvorenom ispitivanju u trajanju do 2,5 godine zabilježeno je 30 zloćudnih bolesti i 43 nemelanomska raka kože.

Ukupno 18 limfoma je zabilježeno u 7416 bolesnika liječenih etanerceptom u kliničkim ispitivanjima s bolesnicima oboljelim od reumatoidnog artritisa, psorijatičkog artritisa, ankilozantnog spondilitisa i psorijaze.

Razne zloćudne bolesti (uključujući karcinom dojke i pluća te limfom) zabilježene su, također, i u razdoblju nakon stavljanja etanercepta u promet (vidjeti dio 4.4).

Reakcije na mjestu primjene injekcije

U usporedbi s bolesnicima koji su primali placebo, u bolesnika s reumatskim bolestima koji su primali etanercept uočena je značajno veća incidencija reakcija na mjestu primjene injekcije (36% naspram 9%). Reakcije na mjestu primjene injekcije obično su se pojavljivale tijekom prvog mjeseca. Prosječno su trajale od 3 do 5 dana. U većine bolesnika koji su primali etanercept i imali reakciju na mjestu primjene injekcije nije provedeno nikakvo liječenje, a većina onih u kojih je provedeno liječenje primila je samo topikalne pripravke, kao što su kortikosteroidi, ili oralne antihistaminike. Naknadno se u nekih bolesnika ponovno pojavila reakcija na mjestu primjene injekcije karakterizirana reakcijom kože na najsvježijem mjestu primjene, uz istodobnu pojavu reakcije na prethodnim mjestima primjene injekcije. Te su reakcije općenito bile prolazne naravi te se nisu ponavljale.

U kontroliranim ispitivanjima u bolesnika s plak psorijazom, otprilike 13,6% bolesnika liječenih etanerceptom razvilo je reakciju na mjestu primjene injekcije u usporedbi s 3,4% placebo m liječenih bolesnika za vrijeme prvih 12 tjedana liječenja.

Ozbiljne infekcije

U placebo kontroliranim ispitivanjima nije primijećeno povećanje incidencije ozbiljnih infekcija (sa smrtnim ishodom, opasnih po život ili onih koje su zahtijevale hospitalizaciju ili primjenu antibiotika intravenski). Ozbiljne infekcije javile su se u 6,3% bolesnika s reumatoidnim artritisom liječenih etanerceptom tijekom najdulje 48 mjeseci. Navedeno uključuje apscese (na različitim mjestima), bakterijemiju, bronhitis, burzitis, celulitis, kolecistitis, proljev, divertikulitis, endokarditis (suspekti), gastroenteritis, hepatitis B, herpes zoster, ulkus noge, infekcije usne šupljine, osteomijelitis, otitis, peritonitis, pneumoniju, pijelonefritis, sepsu, septični artritis, sinusitis, infekciju kože, ulkus kože, infekciju mokraćnog sustava, vaskulitis i infekciju rane. U dvogodišnjem aktivno kontroliranom ispitivanju u kojem su bolesnici liječeni samo etanerceptom, samo metotreksatom ili etanerceptom u kombinaciji s metotreksatom, stope ozbiljnih infekcija bile su slične za sve liječene skupine. Međutim, ne može se isključiti mogućnost da je kombinacija etanercepta s metotreksatom povezana s porastom stope infekcija.

Kod liječenja plak psorijaze nisu zabilježene razlike u stopi infekcija između bolesnika liječenih etanerceptom i onih koji su primali placebo u placebo kontroliranim ispitivanjima u trajanju do 24 tjedna. U bolesnika liječenih etanerceptom pojavile su se ozbiljne infekcije koje su uključivale celulitis, gastroenteritis, pneumoniju, kolecistitis, osteomijelitis, gastritis, apendicitis, streptokokni fasciitis, miozitis, septični šok, divertikulitis i apsces. U dvostruko slijepim otvorenim ispitivanjima psorijatičkog artritisa u jednog je bolesnika opisana ozbiljna infekcija (pneumonija).

Ozbiljne infekcije i infekcije sa smrtnim ishodom zabilježene su tijekom primjene etanercepta. Zabilježeni patogeni mikroorganizmi uključuju bakterije, mikobakterije (uključujući tuberkulozu), viruse i gljivice. Neke su se pojavile nekoliko tjedana nakon početka liječenja etanerceptom u bolesnika s postojećim stanjima (npr. šećerna bolest, kongestivno zatajenje srca, aktivne ili kronične infekcije u anamnezi) uz reumatoidni artritis (vidjeti dio 4.4). Liječenje etanerceptom može povećati smrtnost bolesnika s dokazanom sepsom.

Oportunističke infekcije zabilježene su u vezi s etanerceptom, uključujući invazivne gljivične, parazitske (uključujući protozoalne), virusne (uključujući herpes zoster), bakterijske (uključujući bakterije *Listeria* i *Legionella*) i atipične mikobakterijske infekcije. U skupnim podacima prikupljenim iz kliničkih ispitivanja ukupna incidencija oportunističkih infekcija bila je 0,09% na 15 402 ispitanika koji su dobivali etanercept. Stopa prilagođena izloženosti bila je 0,06 događaja na 100 bolesnik-godina. Prema iskustvima nakon stavljanja lijeka u promet približno polovica od svih izvješća o slučajevima oportunističkih infekcija diljem svijeta bile su invazivne gljivične infekcije. Najčešće

prijavljene invazivne gljivične infekcije uključivale su *Candidu*, *Pneumocystis*, *Aspergillus* i *Histoplasma*. Invazivne gljivične infekcije činile su više od polovice smrtnih slučajeva među bolesnicima u kojih su se razvile oportunističke infekcije. Većina izvješća sa smrtnim ishodom zabilježena je u bolesnika s *pneumocističnom* pneumonijom, nespecifičnim sistemskim gljivičnim infekcijama i aspergiloza (vidjeti dio 4.4).

Autoprotutijela

Uzorci seruma odraslih bolesnika testirani su na autoprotutijela u više navrata. Među bolesnicima s reumatoidnim artritisom u kojih su određivana antinuklearna protutijela (ANA) veći je postotak novopozitivnih na ANA ($\geq 1:40$) bio među onima liječenima etanerceptom (11%) nego među onima koji su primali placebo (5%). Postotak bolesnika koji su postali pozitivni na protutijela protiv dvostruke uzvojnice DNA bio je viši i pri određivanju protutijela radioimunoesejem (15% bolesnika koji su primali etanercept u usporedbi s 4% bolesnika koji su primali placebo) i testom s *Crithidia luciliae* (3% bolesnika koji su primali etanercept u usporedbi s 0% onih koji su primali placebo). Udio bolesnika liječenih etanerceptom u kojih su se razvila protutijela na kardiopolipin bio je podjednako povećan kao u bolesnika koji su primali placebo. Nije poznat utjecaj dugotrajnog liječenja etanerceptom na razvoj autoimunih bolesti.

Rijetka su izvješća o bolesnicima, uključujući i bolesnike s pozitivnim reumatoidnim faktorom, kod kojih su se razvila autoprotutijela vezana uz sindrom nalik lupusu ili osipi koji kliničkom slikom i nalazom biopsije odgovaraju subakutnom kutanom ili diskoidnom lupusu.

Pancitopenija i aplastična anemija

Nakon stavljanja lijeka u promet zabilježeni su slučajevi pancitopenije i aplastične anemije, od kojih neki sa smrtnim ishodom (vidjeti dio 4.4).

Intersticijska plućna bolest

U kontroliranim kliničkim ispitivanjima etanercepta u svim indikacijama, učestalost (kumulativna incidencija) intersticijske plućne bolesti u bolesnika koji su primali etanercept bez istodobne primjene metotreksata bila je 0,06% (rijetka učestalost). U kontroliranim kliničkim ispitivanjima koja su dozvoljavala istodobno liječenje etanerceptom i metotreksatom, učestalost (kumulativna incidencija) intersticijske plućne bolesti bila je 0,47% (manje česta učestalost). Nakon stavljanja lijeka u promet zabilježeni su slučajevi intersticijske plućne bolesti (uključujući pneumonitis i plućnu fibrozu), od kojih neki sa smrtnim ishodom.

Istodobno liječenje anakinrom

U ispitivanjima u kojima su odrasli bolesnici primali istodobno etanercept i anakinru opažena je povećana stopa ozbiljnih infekcija u usporedbi sa samo etanerceptom, dok je 2% bolesnika (3/139) razvilo neutropeniju (apsolutni broj neutrofila $< 1000/\text{mm}^3$). Tijekom neutropenije u jednog se bolesnika razvio celulitis koji se nakon hospitalizacije povukao (vidjeti dijelove 4.4 i 4.5).

Povišeni jetreni enzimi

U dvostruko slijepim fazama kontroliranih kliničkih ispitivanja etanercepta u svim indikacijama, učestalost (kumulativna incidencija) štetnih događaja povišenih jetrenih enzima u bolesnika koji su primali etanercept bez istodobne primjene metotreksata bila je 0,54% (manje česta učestalost). U dvostruko slijepim fazama kontroliranih kliničkih ispitivanja koja su dozvoljavala istodobno liječenje etanerceptom i metotreksatom, učestalost (kumulativna incidencija) štetnih događaja povišenih jetrenih enzima bila je 4,18% (česta učestalost).

Autoimuni hepatitis

U kontroliranim kliničkim ispitivanjima etanercepta u svim indikacijama, učestalost (kumulativna incidencija) autoimunog hepatitisa u bolesnika koji su primali etanercept bez istodobne primjene metotreksata bila je 0,02% (rijetka učestalost). U kontroliranim kliničkim ispitivanjima koja su dozvoljavala istodobno liječenje etanerceptom i metotreksatom, učestalost (kumulativna incidencija) autoimunog hepatitisa bila je 0,24% (manje česta učestalost).

Pedijatrijska populacija

Nuspojave u pedijatrijskih bolesnika s juvenilnim idiopatskim artritismom

Općenito, štetni događaji u pedijatrijskih bolesnika s juvenilnim idiopatskim artritismom po učestalosti i obliku bili su slični onima zabilježenim u odraslih bolesnika. U sljedećim se odlomcima navode razlike u odnosu na odrasle bolesnike i druge specifične okolnosti.

Infekcije koje su zabilježene u kliničkim ispitivanjima u bolesnika s juvenilnim idiopatskim artritismom u dobi od 2 do 18 godina općenito su po tipu bile blage do umjereno teške te odgovaraju onima koje se obično mogu vidjeti kod ambulantne pedijatrijske populacije. Teški štetni događaji uključivali su vodene kozice praćene znakovima i simptomima aseptičnog meningitisa uz oporavak bez posljedica (vidjeti također dio 4.4), apendicitis, gastroenteritis, depresiju/poremećaj osobnosti, kožni ulkus, ezofagitis/gastritis, septični šok uzrokovan streptokokom grupe A, dijabetes melitus tipa I te infekcije mekih tkiva i poslijeoperacijske infekcije rana.

U jednom ispitivanju u pedijatrijskih bolesnika s juvenilnim idiopatskim artritismom u dobi od 4 do 17 godina, 43 od 69 (62%) djece imalo je infekciju tijekom primanja etanercepta u toku tromjesečnog ispitivanja (prvi dio, otvoreno ispitivanje), a učestalost i težina infekcija bile su slične u 58 bolesnika koji su završili produljeno liječenje tijekom 12 mjeseci otvorenog ispitivanja. Vrsta i udio štetnih događaja u bolesnika s juvenilnim idiopatskim artritismom bili su slični onima zabilježenim u ispitivanjima etanercepta u odraslih bolesnika s reumatoidnim artritismom i uglavnom blagi. Neki štetni događaji zabilježeni su češće u 69 bolesnika s juvenilnim idiopatskim artritismom u usporedbi s 349 odraslih bolesnika s reumatoidnim artritismom koji su primali etanercept tijekom 3 mjeseca. Navedeni štetni događaji uključuju glavobolju (19% bolesnika; 1,7 događaja po bolesnik-godini), mučninu (9% bolesnika; 1,0 događaja po bolesnik-godini), bolove u abdomenu (19% bolesnika; 0,74 događaja po bolesnik-godini) i povraćanje (13%; 0,74 događaja po bolesnik-godini).

U kliničkim ispitivanjima juvenilnog idiopatskog artritisa prijavljena su 4 slučaja sindroma aktivacije makrofaga.

Nuspojave u pedijatrijskih bolesnika s plak psorijazom

Tijekom ispitivanja u trajanju od 48 tjedana u 211 pedijatrijskih bolesnika u dobi od 4 do 17 godina s plak psorijazom primijećeni štetni događaji bili su slični onima u prethodnim ispitivanjima u odraslih bolesnika s plak psorijazom.

Prijavljivanje sumnji na nuspojavu

Nakon dobivanja odobrenja lijeka važno je prijavljivanje sumnji na njegove nuspojave. Time se omogućuje kontinuirano praćenje omjera koristi i rizika lijeka. Od zdravstvenih radnika se traži da prijave svaku sumnju na nuspojavu lijeka putem nacionalnog sustava prijave nuspojava: **navedenog u Dodatku V**.

4.9 Predoziranje

Tijekom kliničkih ispitivanja u bolesnika s reumatoidnim artritismom nije zabilježen nijedan slučaj toksičnosti koji bi ograničavao dozu. Najviša ispitana udarna doza iznosila je 32 mg/m² primijenjena intravenski nakon čega su slijedile supkutane doze od 16 mg/m², primjenjivane dva puta tjedno. Jedan je bolesnik greškom uzimao dozu od 62 mg etanercepta supkutano, dva puta tjedno tijekom 3 tjedna, bez ikakvih nuspojava. Antidot za etanercept nije poznat.

5. FARMAKOLOŠKA SVOJSTVA

5.1 Farmakodinamička svojstva

Farmakoterapijska skupina: imunosupresivi, inhibitori čimbenika nekroze tumora alfa (TNF- α), ATK oznaka: L04AB01

Erelzi je biosličan lijek. Detaljnije informacije dostupne su na internetskoj stranici Europske agencije za lijekove <https://www.ema.europa.eu>.

U upalnom procesu reumatoidnog artritisa dominantni citokin je čimbenik nekroze tumora (TNF). Povišene koncentracije TNF-a pronađene su također u sinoviji i psorijatičnim plakovima bolesnika s psorijatičnim artritisom te u serumu i sinovijalnom tkivu bolesnika s ankilozantnim spondilitisom. Kod plak psorijaze infiltracija upalnim stanicama uključujući T stanice vodi do porasta razine TNF-a u psorijatičnim lezijama u usporedbi s razinama istih u koži koja nije promijenjena. Etanercept je kompetitivni inhibitor vezanja TNF-a za receptore na površini stanice i stoga inhibira biološku aktivnost TNF-a. TNF i limfotoksin su pro-upalni citokini koji se vežu na dva različita receptora na površini stanice: receptore čimbenika nekroze tumora (TNFR) veličine 55 kilodaltona (p55) i 75 kilodaltona (p75). Oba TNFR-a prirodno postoje vezani za membranu i u topljivu obliku. Smatra se da topljivi TNFR reguliraju biološku aktivnost TNF-a.

TNF i limfotoksin prvenstveno postoje u obliku homotrimeru pri čemu njihova biološka aktivnost ovisi o križnom vezanju za TNFR-e na površini stanice. Dimerni topljivi receptori, kao što je etanercept, posjeduju veći afinitet za TNF negoli monomerni receptori te su znatno potentniji kompetitivni inhibitori vezanja TNF-a za receptore ciljne stanice. Uz to, primjena Fc fragmenta imunoglobulina kao spojnog elementa prilikom proizvodnje dimernih receptora produljuje poluvrijeme eliminacije iz seruma.

Mehanizam djelovanja

U znatnom dijelu patologije zgloba u reumatoidnom artritisu i ankilozantnom spondilitisu te patologije kože u plak psorijazi posreduju proupalne molekule povezane u mrežu koju kontrolira TNF. Smatra se da etanercept djeluje mehanizmom kompetitivne inhibicije vezanja TNF-a za TNFR-e na površini stanice čime inaktivira biološko djelovanje TNF-a i tako sprječava stanični odgovor posredovan TNF-om. Etanercept također može utjecati na biološku aktivnost kontroliranu dodatnim molekulama koje se uključuju kasnije (npr. citokini, adhezijske molekule ili proteinaze), a koje inducira ili nadzire TNF.

Klinička djelotvornost i sigurnost

Ovaj dio prikazuje podatke iz četiri randomizirana, kontrolirana ispitivanja u odraslih s reumatoidnim artritisom, jednog ispitivanja u odraslih s psorijatičnim artritisom, jednog ispitivanja u odraslih s ankilozantnim spondilitisom, dva ispitivanja u odraslih s aksijalnim spondiloartritisom bez radiološkog dokaza, četiri ispitivanja u odraslih s plak psorijazom, tri ispitivanja juvenilnog idiopatskog artritisa i jednog ispitivanja u pedijatrijskih bolesnika s plak psorijazom.

Odrasli bolesnici s reumatoidnim artritisom

Djelotvornost etanercepta ispitivana je u randomiziranom, dvostruko slijepom, placebom kontroliranom ispitivanju. Ispitivanje je obuhvatilo 234 odrasla bolesnika s aktivnim reumatoidnim artritisom u kojih se nedjelotvornim pokazalo liječenje najmanje jednim, a najviše četirima antireumatskim lijekovima koji modificiraju tijek bolesti (DMARD). Supkutano su primijenjene doze etanercepta od 10 mg ili 25 mg ili placebo, dva puta tjedno, tijekom šest uzastopnih mjeseci. Rezultati ovog kontroliranog ispitivanja izraženi su postotkom poboljšanja reumatoidnog artritisa mjerenog prema kriterijima odgovora American College of Rheumatology (ACR).

Učestalost odgovora ACR 20 i 50 bila je veća u bolesnika liječenih etanerceptom tijekom 3 i 6 mjeseci nego u bolesnika liječenih placebom (ACR 20: etanercept 62% i 59%, placebo 23% i 11% nakon 3 odnosno 6 mjeseci; ACR 50: etanercept 41% i 40%, placebo 8% i 5% nakon 3, odnosno 6 mjeseci; $p < 0,01$ etanercept u odnosu na placebo u svim vremenskim točkama za ACR 20 i ACR 50 odgovore).

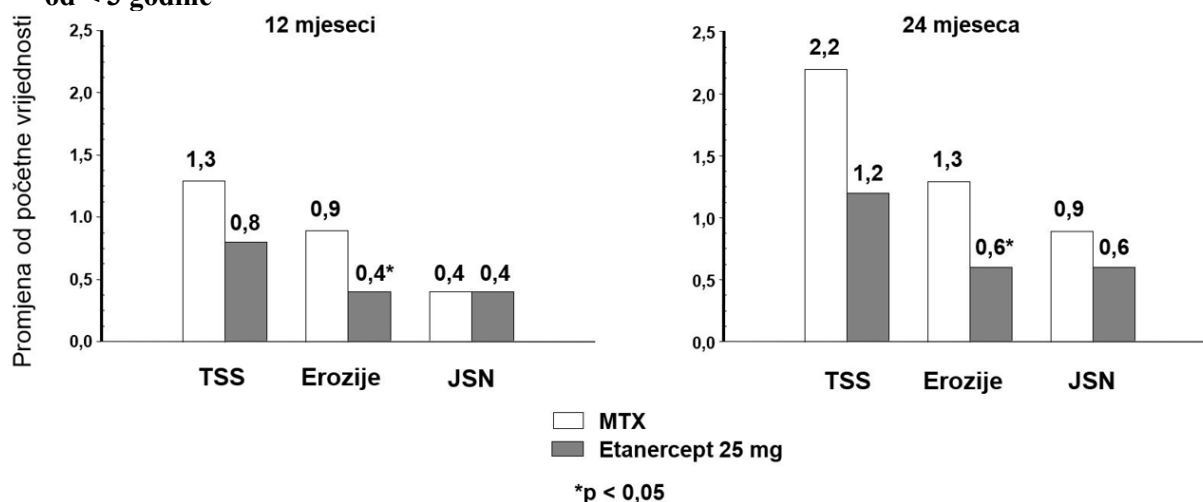
Oko 15% bolesnika koji su primali etanercept postiglo je odgovor ACR 70 nakon 3 ili 6 mjeseci liječenja u usporedbi s manje od 5% bolesnika koji su primali placebo. Među bolesnicima koji su primali etanercept klinički odgovor javio se općenito unutar 1 do 2 tjedna od početka liječenja, a gotovo uvijek nakon 3 mjeseca liječenja. Primijećen je odgovor ovisan o dozi. Rezultati u bolesnika koji su primali 10 mg bili su negdje između onih zabilježenih u skupini koja je uzimala placebo i skupine koja je uzimala dozu od 25 mg. Etanercept se pokazao značajno uspješnijim od placeba u svim pokazateljima odgovora prema kriterijima ACR kao i prema svim ostalim kriterijima aktivnosti reumatoidnog artritisa koji nisu obuhvaćeni kriterijima ACR, kao npr. jutarnja ukočenost. Svaka 3 mjeseca tijekom ispitivanja bolesnici su ispunjavali upitnik za procjenu zdravstvenog stanja (HAQ) koji je obuhvaćao ocjenu nesposobnosti, vitalnosti, mentalnog zdravlja, općeg zdravstvenog stanja kao i potpitanja za ocjenu zdravstvenog stanja u bolesnika s artritisom. U bolesnika liječenih etanerceptom sva su se područja upitnika HAQ poboljšala nakon 3, odnosno 6 mjeseci u usporedbi s kontrolnim bolesnicima.

Općenito, nakon prekida liječenja etanerceptom simptomi artritisa su se ponovno javili u roku od mjesec dana. Ponovno uvođenje liječenja etanerceptom nakon prekida koji je trajao do 24 mjeseca dovelo je do istog učinka kao i u bolesnika koji su primali etanercept bez prekida liječenja, a na temelju otvorenih ispitivanja. Opaženi su kontinuirano trajni učinci i do 10 godina u otvorenim ispitivanjima s produžetkom kada su bolesnici primali etanercept bez prekida.

Djelotvornost etanercepta uspoređena je s metotreksatom u randomiziranom, aktivno kontroliranom ispitivanju s radiološkom ocjenom na slijepo kao primarnom mjerom ishoda, u 632 odrasla bolesnika s aktivnim reumatoidnim artritisom (< 3 godine trajanja) koji nikada nisu bili liječeni metotreksatom. Primjenjivale su doze od 10 mg ili 25 mg etanercepta, supkutano, dva puta tjedno tijekom najdulje 24 mjeseca. Doze metotreksata postepeno su se povećavale tijekom prvih 8 tjedana ispitivanja od 7,5 mg tjedno do maksimalnih 20 mg tjedno te se s primjenom nastavilo tijekom najdulje 24 mjeseca. Kliničko poboljšanje, uključujući početak djelovanja etanercepta u dozi od 25 mg unutar razdoblja od 2 tjedna, bilo je slično onome zabilježenom u prethodnim ispitivanjima te se održalo tijekom sljedeća 24 mjeseca. Na početku ispitivanja bolesnici su imali umjereni stupanj nesposobnosti s prosječnom ocjenom na upitniku HAQ od 1,4 do 1,5. Liječenje dozom etanercepta od 25 mg rezultiralo je značajnim poboljšanjem nakon 12 mjeseci s oko 44% bolesnika koji su dostigli normalnu ocjenu na upitniku HAQ (manje od 0,5). Ovaj učinak bio je održan i u drugoj godini ovog ispitivanja.

U ovom ispitivanju strukturalno oštećenje zglobova procijenjeno je radiološki te prikazano kao promjena ocjene na Sharpovoj ljestvici (Total Sharp Score – TSS) i njenim dijelovima, ocjene erozije i ocjene suženja zglobnog prostora (Joint Space Narrowing score – JSN). Radiološke snimke ruku/ručnih zglobova i stopala procjenjivale su se na početku ispitivanja te nakon 6, 12 i 24 mjeseca liječenja. Doza od 10 mg etanercepta imala je značajno manji učinak na strukturalno oštećenje u usporedbi s dozom od 25 mg. U procjeni erozije nakon 12 i 24 mjeseca, etanercept 25 mg je bio značajno superioran metotreksatu. Razlike TSS i JSN ocjena između metotreksata i etanercepta 25 mg nisu bile statistički značajne. Rezultati su prikazani na slici niže.

Radiološka progresija: usporedba etanercepta s metotreksatom u bolesnika s RA u trajanju od < 3 godine



Drugo aktivno kontrolirano, dvostruko slijepo, randomizirano ispitivanje usporedilo je kliničku djelotvornost, sigurnost primjene i radiološku progresiju u bolesnika s RA koji su istodobno započeli liječenje samo etanerceptom (25 mg dva puta tjedno), samo metotreksatom (7,5 do 20 mg tjedno, medijan doze 20 mg) te kombinacijom etanercepta i metotreksata primijenjenih istodobno u 682 odrasla bolesnika s aktivnim reumatoidnim artritisom koji je trajao od 6 mjeseci do 20 godina (medijan 5 godina), a koji su imali nezadovoljavajući odgovor na najmanje 1 antireumatski lijek koji modificira tijek bolesti (DMARD), osim metotreksata.

Bolesnici liječeni kombinacijom etanercepta i metotreksata imali su značajno više ACR 20, ACR 50, ACR 70 odgovore i poboljšanje ocjena na ljestvici DAS i upitniku HAQ i u 24. i u 52. tjednu u odnosu na bolesnike u bilo kojoj od skupina s monoterapijom (rezultati su prikazani u sljedećoj tablici). Također je uočena značajna prednost etanercepta u kombinaciji s metotreksatom uspoređena s etanerceptom kao monoterapijom i metotreksatom kao monoterapijom nakon 24 mjeseca.

Pokazatelji kliničke djelotvornosti kroz 12 mjeseci: usporedba etanercepta prema metotreksatu i prema etanerceptu u kombinaciji s metotreksatom u bolesnika s RA koji traje od 6 mjeseci do 20 godina

Ishod		Metotreksat(n = 228)	Etanercept (n = 223)	Etanercept + Metotreksat (n = 231)
ACR odgovori ^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	Početni bodovi ^b	5,5	5,7	5,5
	Bodovi nakon 52 tjedna ^b	3,0	3,0	2,3 ^{†,φ}
	Remisija ^c	14%	18%	37% ^{†,φ}
HAQ	Na početku	1,7	1,7	1,8
	52. tjedan	1,1	1,0	0,8 ^{†,φ}

a: Za bolesnike koji nisu završili 12 mjeseci u ispitivanju smatralo se da nisu odgovorili na terapiju.

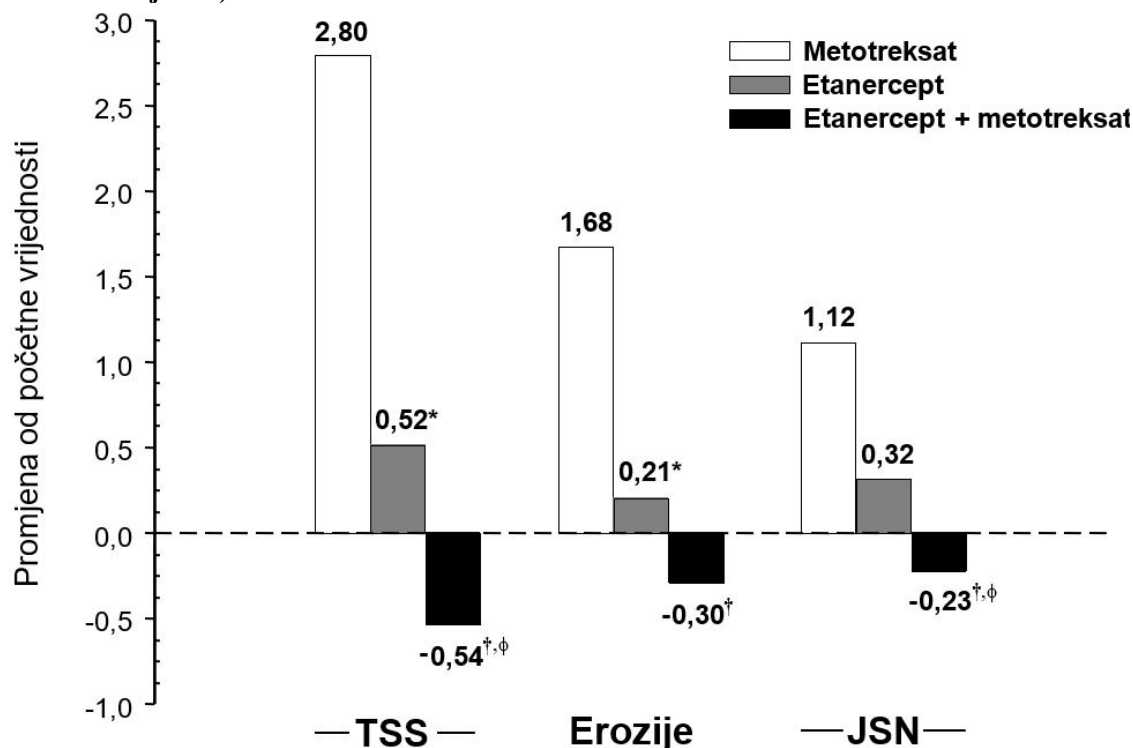
b: Vrijednosti za bodove za aktivnost bolesti (Disease Activity Score (DAS)) su srednje vrijednosti.

c: Remisija je definirana kao DAS < 1,6

p-vrijednosti za usporedbu parova: [†] = p<0,05 za usporedbu etanercept + metotreksat u odnosu na metotreksat te ^φ = p<0,05 za usporedbu etanercept + metotreksat u odnosu na etanercept.

Radiološka progresija nakon 12 mjeseci bila je značajno manja u skupini s etanerceptom, nego u skupini s metotreksatom, dok je kombinacija bila značajno bolja od obje monoterapije u smislu usporavanja radiološke progresije (vidjeti sljedeću sliku).

Radiološka progresija: usporedba etanercepta prema metotreksatu i prema etanerceptu u kombinaciji s metotreksatom u bolesnika s RA u trajanju od 6 mjeseci do 20 godina (rezultati nakon 12 mjeseci)



p-vrijednosti za usporedbu parova: * = $p < 0,05$ za usporedbu etanercepta s metotreksatom, [†] = $p < 0,05$ za usporedbu etanercepta + metotreksat u odnosu na metotreksat i ^φ = $p < 0,05$ za usporedbu etanercepta + metotreksat u odnosu na etanercept.

Također je primijećena značajna prednost za etanercept u kombinaciji s metotreksatom u usporedbi s etanerceptom kao monoterapijom i s metotreksatom kao monoterapijom nakon 24 mjeseca. Isto tako, primijećena je značajna prednost za etanercept kao monoterapiju u usporedbi s metotreksatom kao monoterapijom nakon 24 mjeseca.

U analizi u kojoj se smatralo da su svi bolesnici koji su iz bilo kojeg razloga prekinuli sudjelovanje u ispitivanju imali napredovanje bolesti, postotak bolesnika bez progresije (promjena TSS $\leq 0,5$) u 24 mjeseca bio je veći kod kombinacije etanercepta s metotreksatom u usporedbi sa skupinom koja je uzimala samo etanercept i koja je uzimala samo metotreksat (62%, 50% odnosno 36%, $p < 0,05$). Također je značajna razlika između etanercepta u monoterapiji i metotreksata u monoterapiji ($p < 0,05$). Među bolesnicima koji su završili puna 24 mjeseca terapije u ispitivanju stopa neprogresije je bila 78%, 70% odnosno 61%.

Sigurnost i djelotvornost 50 mg etanercepta (dvije s.c. injekcije od 25 mg) jednom tjedno ispitivane su u dvostruko slijepom, placebom kontroliranom ispitivanju s 420 bolesnika s aktivnim RA. U navedenom ispitivanju 53 bolesnika primalo je placebo, 214 bolesnika primalo je 50 mg etanercepta jednom tjedno, dok je 153 bolesnika primalo 25 mg etanercepta dva puta tjedno. Profili djelotvornosti i sigurnosti dva režima liječenja etanerceptom bili su usporedivi nakon 8. tjedna u smislu njihovog učinka na znakove i simptome RA. Podaci u 16. tjednu nisu bili usporedivi (ne-inferiornost) za dva režima. Pronašlo se da je jednokratna injekcija etanercepta od 50 mg/ml bioekvivalentna dvjema istodobno primijenjenim injekcijama od 25 mg/ml.

Odrasli bolesnici s psorijatičnim artritisom

Djelotvornost etanercepta ocijenjena je u 205 bolesnika sa psorijatičnim artritisom u randomiziranom, dvostruko slijepom, placebo kontroliranom ispitivanju. Bolesnici su bili u dobi od 18 do 70 godina te su imali aktivni psorijatični artritis (≥ 3 otečena zglobova i ≥ 3 bolna zglobova) u najmanje jednom od sljedećih oblika: (1) zahvaćenost distalnih interfalangealnih prostora (DIP), (2) poliartikularni artritis (izostanak reumatoidnih čvorića te prisutnost psorijaze), (3) artritis mutilans, (4) asimetrični psorijatični artritis ili (5) spondilitisu slična ankiloza. Bolesnici su također trebali imati plak psorijazu s kožnim promjenama promjera ≥ 2 cm. Bolesnici su prethodno bili liječeni s NSAIL (86%), DMARD (80%) ili kortikosteroidima (24%). Bolesnici koji su u tom trenutku primali metotreksat (stabilni ≥ 2 mjeseca) mogli su nastaviti s njegovom primjenom u stalnoj dozi od ≤ 25 mg tjedno. Doza etanercepta od 25 mg (temeljena na rezultatima ispitivanja doze u bolesnika s reumatoidnim artritisom) ili placebo primijenjena je supkutano, dva puta tjedno, tijekom 6 mjeseci. Na kraju dvostruko slijepog ispitivanja bolesnici su mogli ući u dugoročni otvoreni produžetak ispitivanja ukupnog trajanja do 2 godine.

Klinički odgovori su prikazani kao postotak bolesnika koji su dostigli odgovore ACR 20, 50 i 70 te kao postotak bolesnika s poboljšanjem u PsARC (Psoriatic Arthritis Response Criteria). Rezultati su sažeti u niže prikazanoj tablici:

Odgovori bolesnika s psorijatičnim artritisom u placebo kontroliranom ispitivanju

		Postotak bolesnika	
Odgovori bolesnika s psorijatičnim artritisom		Placebo n = 104	Etanercept ^a n = 101
ACR 20	3. mjesec	15	59 ^b
	6. mjesec	13	50 ^b
ACR 50	3. mjesec	4	38 ^b
	6. mjesec	4	37 ^b
ACR 70	3. mjesec	0	11 ^b
	6. mjesec	1	9 ^c
PsARC	3. mjesec	31	72 ^b
	6. mjesec	23	70 ^b

a: 25 mg etanercepta supkutano, dva puta tjedno

b: $p < 0,001$, etanercept u odnosu na placebo

c: $p < 0,01$, etanercept u odnosu na placebo

Klinički odgovor u bolesnika s psorijatičnim artritisom koji su primali etanercept zamijećen je u vrijeme prve kontrole (4 tjedna) i održan je tijekom svih 6 mjeseci liječenja. Etanercept je bio značajno bolji u usporedbi s placebo po svim mjerilima aktivnosti bolesti ($p < 0,001$) te je odgovor na liječenje bio podjednak u slučaju sa ili bez istodobne primjene metotreksata. Pri svakoj posjeti pomoću HAQ indeksa nesposobnosti ocjenjivana je kvaliteta života u bolesnika s psorijatičnim artritisom. U bolesnika s psorijatičnim artritisom liječenih etanerceptom rezultat indeksa nesposobnosti je bio značajno bolji u svim vremenskim točkama određivanja u odnosu na placebo ($p < 0,001$).

U ispitivanju psorijatičkog artritisa ispitivane su radiološke promjene. Rendgenske snimke ruku i zapešća napravljene su na početku i nakon 6, 12 i 24 mjeseca. Modificirani TSS nakon 12 mjeseci prikazan je u donjoj tablici. U analizi u kojoj se smatralo da su svi bolesnici koji su iz bilo kojeg razloga prekinuli sudjelovanje u ispitivanju imali napredovanje bolesti, postotak bolesnika bez progresije (promjena TSS $\leq 0,5$) nakon 12 mjeseci bio je veći u skupini na etanerceptu u usporedbi s placebo skupinom (73% naspram 47%, $p \leq 0,001$). Učinak etanercepta na radiološku progresiju održan je u bolesnika koji su nastavili s liječenjem tijekom druge godine. Usporavanje oštećenja perifernih zglobova opaženo je u bolesnika s poliartikularnim simetričnim zahvaćanjem zglobova.

Srednja vrijednost (SE) godišnje promjene ukupnog rezultata na Sharpovoj ljestvici u odnosu na početnu vrijednost

Vrijeme	Placebo(n = 104)	Etanercept(n = 101)
12. mjesec	1,00 (0,29)	-0,03 (0,09) ^a

SE = standardna pogreška.

a. $p = 0,0001$.

Liječenje s etanerceptom dovelo je do poboljšanja fizičke funkcije tijekom dvostruko slijepog razdoblja, pri čemu je ovo poboljšanje održano i tijekom dugotrajnog izlaganja do 2 godine.

Nema dovoljno dokaza o djelotvornosti etanercepta u bolesnika s psorijatičnim artropatijama koje su slične ankilozantnom spondilitisu i artritis mutilansu, zbog malog broja ispitivanih bolesnika.

Nisu provedena ispitivanja u bolesnika sa psorijatičnim artritisom pri primjeni režima doziranja od 50 mg jednom tjedno. Dokaz djelotvornosti za režim doziranja jednom tjedno u ovoj populaciji bolesnika temeljen je na podacima iz ispitivanja u bolesnika s ankilozantnim spondilitisom.

Odrasli bolesnici s ankilozantnim spondilitisom

Djelotvornost etanercepta u ankilozantnom spondilitisu ispitivana je u 3 randomizirana, dvostruko slijepa ispitivanja uspoređujući etanercept 25 mg primijenjen dva puta tjedno s placebom. Uključen je ukupno 401 bolesnik od čega su 203 liječena etanerceptom. U najveće od navedenih ispitivanja (n = 277) bili su uključeni bolesnici u dobi od 18 do 70 godina koji su imali aktivni ankilozantni spondilitis definiran bodovanjem prema vizualnoj analognoj skali (VAS) ≥ 30 za prosječno trajanje i intenzitet jutarnje ukočenosti i uz VAS bodovanje ≥ 30 za najmanje 2 od sljedeća 3 parametra: opća procjena bolesnika, prosječne vrijednosti VAS za noćnu bol u leđima i ukupnu bol u leđima, prosječno 10 pitanja u Bath funkcionalnom indeksu ankilozantnog spondilitisa (Bath Ankylosing Spondylitis Functional Index (BASFI)). Bolesnici koji su uzimali DMARD, NSAIL ili kortikosteroide mogli su ih nastaviti uzimati u stabilnoj dozi. Bolesnici s potpunom ankilozom kralježnice nisu bili uključeni u ispitivanje. Supkutano su davane doze od 25 mg etanercepta (na temelju ispitivanja o određivanju doze u bolesnika s reumatoidnim artritisom) odnosno placebo dva puta tjedno tijekom 6 mjeseci u 138 bolesnika.

Primarna mjera djelotvornosti (ASAS 20) bila je $\geq 20\%$ -tno poboljšanje kod najmanje 3 od 4 parametra procjene ankilozantnog spondilitisa (Assessment in Ankylosing Spondylitis (ASAS)) (opća procjena bolesnika, bol u leđima, BASFI i upala) te odsutnost pogoršanja preostalog parametra. ASAS 50 i 70 odgovori uključivali su iste kriterije s 50%-tnim, odnosno 70%-tnim poboljšanjem.

Liječenje s etanerceptom, u usporedbi s placebom, dovelo je do značajnog poboljšanja ASAS 20, ASAS 50 i ASAS 70 već nakon 2 tjedna nakon početka terapije.

Odgovori bolesnika s ankilozantnim spondilitisom u placebom kontroliranom ispitivanju

Odgovor ankilozantnog spondilitisa	Postotak bolesnika	
	Placebo N = 139	Etanercept N = 138
ASAS 20		
2 tjedna	22	46 ^a
3 mjeseca	27	60 ^a
6 mjeseci	23	58 ^a
ASAS 50		
2 tjedna	7	24 ^a
3 mjeseca	13	45 ^a
6 mjeseci	10	42 ^a
ASAS 70		
2 tjedna	2	12 ^b
3 mjeseca	7	29 ^b
6 mjeseci	5	28 ^b

a: $p < 0,001$, etanercept u odnosu na placebo

b: $p = 0,002$, etanercept u odnosu na placebo

Među bolesnicima s ankilozantnim spondilitisom koji su primali etanercept, klinički odgovor bio je očit u trenutku prvog kontrolnog pregleda (nakon 2 tjedna), a zadržan je i tijekom trajanja terapije od 6 mjeseci. Odgovori su bili slični u bolesnika bez obzira na to jesu li ishodišno primali prateću terapiju.

Slični rezultati postignuti su u dva manja ispitivanja s ankilozantnim spondilitisom.

U četvrtom ispitivanju ocjenjivana je sigurnost primjene i djelotvornost etanercepta 50 mg (dvije s.c. injekcije od 25 mg) primijenjenog jednom tjedno naspram 25 mg etanercepta primijenjenog dva puta tjedno u dvostruko slijepom, placebom kontroliranom ispitivanju u 356 bolesnika s aktivnim ankilozantnim spondilitisom. Profili sigurnosti primjene i djelotvornosti 50 mg jednom tjedno i 25 mg dva puta tjedno bili su slični.

Odrasli bolesnici s aksijalnim spondiloartritisom bez radiološkog dokaza

Ispitivanje 1

Djelotvornost etanercepta u bolesnika s aksijalnim spondiloartritisom bez radiološkog dokaza (nr-AxSpa, engl. *non-radiographic axial spondyloarthritis*) procijenjena je u randomiziranom, 12-tjednom, dvostruko slijepom, placebom kontroliranom ispitivanju. Ispitivanje je procijenilo 215 odraslih bolesnika (modificirana populacija s namjerom liječenja) s aktivnim nr-AxSpa (u dobi od 18 do 49 godina), koji su definirani kao oni bolesnici koji ispunjavaju kriterije ASAS klasifikacije aksijalnog spondiloartritisa, ali nisu ispunili modificirane New York kriterije za AS. Od bolesnika se također zahtijevao neodgovarajući odgovor ili intolerancija na dva ili više nesteroidna protupalna lijeka. U dvostruko slijepom razdoblju bolesnici su primali etanercept 50 mg tjedno ili placebo tijekom 12 tjedana. Primarna mjera djelotvornosti (ASAS 40) bila je 40-postotno poboljšanje u najmanje tri od četiri parametra procjene ASAS i odsutnost pogoršanja preostalog parametra. Nakon dvostruko slijepog razdoblja uslijedilo je otvoreno razdoblje ispitivanja tijekom kojeg su svi bolesnici primali etanercept 50 mg jednom tjedno do dodatna 92 tjedna. Provedena su MR snimanja sakroilijakalnog zgloba i kralježnice kako bi se procijenila upala na početku i u 12. i u 104. tjednu.

U usporedbi s placebom, liječenje s etanerceptom rezultiralo je u statistički značajnim poboljšanjem u ASAS 40, ASAS 20 i ASAS 5/6. Značajno poboljšanje također je uočeno za djelomičnu remisiju ASAS-a i BASDAI 50. Rezultati u 12. tjednu prikazani su u tablici u nastavku.

Odgovor djelotvornosti u placebom kontroliranom ispitivanju nr-AxSpa: Postotak bolesnika koji su postigli mjere ishoda

Dvostruko slijepi klinički odgovori u 12. tjednu	Placebo N = 106 do 109*	Etanercept N = 103 do 105*
ASAS** 40	15,7	32,4 ^b
ASAS 20	36,1	52,4 ^c
ASAS 5/6	10,4	33,0 ^a
ASAS djelomična remisija	11,9	24,8 ^c
BASDAI***50	23,9	43,8 ^b

*Neki bolesnici nisu imali potpune podatke za svaku mjeru ishoda

**ASAS= kriteriji Međunarodnog društva za procjenu spondiloartritisa

***Bathov indeks aktivnosti bolesti za ankilozantni spondilitis

a: $p < 0,001$, b: $< 0,01$ odnosno c: $< 0,05$ između etanercepta i placeba

U 12. tjednu primijećeno je statistički značajno poboljšanje u rezultatu SPARCC-a (Kanadskog istraživačkog konzorcija za spondiloarthritis) za sakroilijakalni zglobov mjereno putem MR-a za bolesnike koji primaju etanercept. Prilagođena srednja promjena u odnosu na početak iznosila je 3,8 u bolesnika liječenih etanerceptom ($n = 95$) naspram 0,8 u bolesnika liječenih placebom ($n = 105$) ($p < 0,001$). U 104. tjednu srednja vrijednost promjene od početne vrijednosti u SPARCC rezultatu mjenom putem MR-a za sve etanerceptom liječene ispitanike bila je 4,64 za sakroilijakalni zglobov ($n = 153$) i 1,40 za kralježnicu ($n = 154$).

Etanercept je pokazao statistički značajno veće poboljšanje u odnosu na početak do 12. tjedna u usporedbi s placebom u većini procjena kvalitete života vezane uz zdravlje i fizičke funkcije, uključujući BASFI (Bathov funkcionalni indeks za ankilozantni spondiloarthritis), rezultat ukupnog zdravstvenog stanja EuroQol 5D i rezultat fizičke komponente SF-36.

Klinički odgovori među bolesnicima s aksijalnim spondiloartritisom bez radiološkog dokaza koji su primali etanercept bili su uočljivi u vrijeme prvog posjeta (2 tjedna) i održani su kroz 2 godine liječenja. Poboljšanja u kvaliteti života povezanoj sa zdravljem i fizičkoj funkciji također su održani kroz 2 godine liječenja. Dvogodišnji podaci nisu otkrili nove sigurnosne nalaze. U 104. tjednu, 8 je ispitanika napredovalo do 2. stupnja bilateralno, mjereno rentgenom kralježnice prema modificiranim New York kriterijima za radiološku ocjenu, što ukazuje na aksijalnu spondiloartropatiju.

Ispitivanje 2

Ovo multicentrično, otvoreno ispitivanje faze 4, provedeno u 3 razdoblja, procijenilo je prekid primjene i ponovno liječenje s etanerceptom u bolesnika s aktivnim nr-AxSpa koji su imali zadovoljavajući odgovor (neaktivnu bolest definiranu kao rezultat za aktivnost ankilozantnog spondilitisa (engl. *Ankylosing Spondylitis Disease Activity Score*, ASDAS) dobiven na temelju C-reaktivnog proteina (CRP) manji od 1,3) nakon 24 tjedna liječenja.

U sklopu otvorenog liječenja 209 odraslih bolesnika s aktivnim nr-AxSpa (u dobi od 18 do 49 godina), definiranih kao bolesnici koji su ispunili kriterije klasifikacije aksijalnog spondiloartritisa Međunarodnog društva za ocjenu spondiloartritisa (engl. *Assessment of SpondyloArthritis International Society*, ASAS) (ali koji ne ispunjavaju modificirane New York kriterije za aksijalni spondiloarthritis), koji imaju pozitivan nalaz MR-a (aktivnu upalu na MR-u koja u velikoj mjeri upućuje na sakroileitis povezan s spondiloartritisom) i/ili pozitivan CRP visoke osjetljivosti (definiran kao C-reaktivni protein visoke osjetljivosti > 3 mg/l) i aktivne simptome određene ASDAS CRP rezultatom koji je veći od ili jednak 2,1 pri posjetu probira, primalo je 50 mg etanercepta svaki tjedan uz stabilnu osnovnu terapiju nesteroidnim protuupalnim lijekom u optimalnoj podnošljivoj protuupalnoj dozi tijekom 24 tjedna u razdoblju 1. Od bolesnika se zahtijevalo i da nemaju zadovoljavajući odgovor na dva ili više nesteroidnih protuupalnih lijekova ili da ih ne podnose. U 24. tjednu je 119 (57 %) bolesnika postiglo neaktivnu bolest i ušlo u fazu prekida primjene lijeka u trajanju od 40 tjedana u razdoblju 2 tijekom koje su bolesnici prestali primati etanercept, ali su nastavili s osnovnim liječenjem nesteroidnim protuupalnim lijekom. Primarna mjera djelotvornosti bila je pojava razbuktavanja (*flare*) bolesti (definirana kao rezultat za aktivnost ankilozantnog spondilitisa dobiven na temelju brzine sedimentacije eritrocita, ASDAS ESR, veći od ili jednak 2,1) u

roku od 40 tjedana nakon prekida primjene etanercepta. Bolesnici u kojih se bolest razbuktala ponovno su bili liječeni s 50 mg etanercepta svaki tjedan tijekom 12 tjedana (razdoblje 3).

U razdoblju 2 udio bolesnika u kojih se bolest razbuktala ≥ 1 put povećao se s 22 % (25/112) u 4. tjednu na 67 % (77/115) u 40. tjednu. Ukupno gledano bolest se razbuktala u 75 % (86/115) bolesnika u bilo kojoj vremenskoj točki u roku od 40 tjedana nakon prekida primjene etanercepta.

Ključni sekundarni cilj ispitivanja 2 bila je procjena vremena do razbuktavanja bolesti nakon prekida primjene etanercepta i dodatna usporedba vremena do razbuktavanja bolesti s onim zabilježenim u bolesnika iz ispitivanja 1 koji su ispunili uvjete za ulazak u fazu prekida primjene lijeka ispitivanja 2 i nastavili primati terapiju etanerceptom.

Medijan vremena do razbuktavanja bolesti nakon prekida primjene etanercepta iznosio je 16 tjedana (95 % CI: 13 – 24 tjedna). Bolest se razbuktala u manje od 25 % bolesnika u ispitivanju 1 u kojih nije bilo prekida liječenja tijekom perioda od 40 tjedana, ekvivalentnog trajanju razdoblja 2 ispitivanja 2. Vrijeme do razbuktavanja bolesti statistički je bilo kraće u ispitanika u kojih je prekinuto liječenje s etanerceptom (ispitivanje 2) u usporedbi s ispitanicima koji su bili neprekidno liječeni etanerceptom (ispitivanje 1), $p < 0,0001$.

Od 87 bolesnika koji su ušli u razdoblje 3 i koji su bili ponovno liječeni s 50 mg etanercepta svaki tjedan tijekom 12 tjedana, 62 % (54/87) postiglo je neaktivnu bolest, dok je 50 % njih to ponovno postiglo u roku od 5 tjedana (95 % CI: 4 – 8 tjedana).

Odrasli bolesnici s plak psorijazom

Preporučena je primjena etanercepta u bolesnika kako je definirano u dijelu 4.1. Bolesnici koji „nisu pokazali odgovor“ u ciljnoj populaciji definirani su kao oni s nedostatnim odgovorom (PASI < 50 ili PGA manji od dobar) ili pogoršanjem bolesti za vrijeme liječenja, a koji su liječeni adekvatnom dozom tijekom dovoljno dugog razdoblja da postignu odgovor s jednim od 3 glavna raspoloživa sistemska lijeka.

Djelotvornost etanercepta u odnosu na sistemske lijekove u bolesnika s umjerenom do teškom psorijazom (koji su reagirali na druge sistemske lijekove) nije bila uspoređivana u ispitivanjima direktne usporedbe etanercepta s drugim sistemskim terapijama. Umjesto toga djelotvornost i sigurnost primjene etanercepta procjenjivane su u četiri randomizirana, dvostruko slijepa, placebom kontrolirana ispitivanja. Primarna mjera ishoda djelotvornosti u sva četiri ispitivanja bila je udio bolesnika u svakoj ispitivanoj skupini koji su postigli PASI 75 (tj. najmanje 75% poboljšanja u Indeksu zahvaćene površine i težine psorijaze u odnosu na početak) u 12. tjednu.

Ispitivanje 1 je bilo ispitivanje faze II u koje su uključeni bolesnici s aktivnom, ali klinički stabilnom plak psorijazom koja zahvaća $\geq 10\%$ površine tijela u dobi ≥ 18 godina. Sto dvanaest (112) bolesnika bilo je randomizirano tako da su primili dozu od 25 mg etanercepta ($n = 57$) ili placebo ($n = 55$) dvaput tjedno tijekom 24 tjedna.

Ispitivanje 2 je procijenilo 652 bolesnika s kroničnom plak psorijazom koristeći iste kriterije uključivanja kao u ispitivanju 1, uz dodatak minimalnog PASI indeksa 10 na probiranju. Etanercept je primjenjivan u dozama od 25 mg jednom tjedno, 25 mg dvaput tjedno ili 50 mg dvaput tjedno tijekom 6 uzastopnih mjeseci. Tijekom prvih 12 tjedana dvostruko slijepog perioda bolesnici su primali placebo ili jednu od tri navedene doze etanercepta. Nakon 12 tjedana liječenja bolesnici u placebo skupini su počinjali slijepo liječenje s etanerceptom (25 mg dvaput tjedno), a bolesnici u aktivnoj skupini nastavljali su liječenje do kraja 24. tjedna dozom na koju su od početka randomizirani.

Ispitivanje 3 procijenilo je 583 bolesnika i imalo je iste kriterije uključivanja kao i ispitivanje 2. Bolesnici su primali etanercept u dozi od 25 mg ili 50 mg ili placebo dva puta tjedno kroz 12 tjedana, a nakon toga su svi bolesnici u otvorenom dijelu ispitivanja primali 25 mg etanercepta dvaput tjedno tijekom dodatna 24 tjedna.

Ispitivanje 4 procijenilo je 142 bolesnika i imalo je slične kriterije uključivanja kao i ispitivanja 2 i 3. Bolesnici u ovom ispitivanju primali su etanercept u dozi od 50 mg ili placebo jednom tjedno kroz 12 tjedana i nakon toga su svi bolesnici u otvorenom dijelu ispitivanja primali etanercept u dozi od 50 mg jednom tjedno tijekom dodatnih 12 tjedana.

U ispitivanju 1 skupina liječena etanerceptom imala je nakon 12 tjedana značajno veći udio bolesnika s odgovorom PASI 75 (30%) u usporedbi sa skupinom na placebo (2%) ($p < 0,0001$). Nakon 24 tjedna, 56% bolesnika u grupi liječenoj etanerceptom postiglo je PASI 75 u usporedbi s 5% u skupini na placebo. Ključni rezultati ispitivanja 2, 3 i 4 prikazani su dolje.

Odgovori bolesnika sa psorijazom u ispitivanjima 2, 3 i 4

Odgovor (%)	Ispitivanje 2					Ispitivanje 3			Ispitivanje 4		
	Placebo n = 166 tj. 12	-----Etanercept-----				Placebo n = 193 tj.12	----Etanercept---		Placebo n = 46 tj. 12	-----Etanercept-----	
		25 mg 2xtj.		50 mg 2xtj.			25 mg 2xtj.	50 mg 2xtj.		50 mg 1xtj.	50 mg 1xtj.
		n =	n =	n =	n =		n =	n =		n = 96	n = 90
		tj. 12	tj. 24 ^a	tj. 12	tj. 24 ^a		tj. 12	tj. 12		tj. 12	tj. 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 , bez promjena ili gotovo bez promjena	5	34*	39	49*	55	4	39*	57*	4	39*	64

* $p \leq 0,0001$ u usporedbi s placebom

a. Nisu rađene statističke usporedbe s placebom u 24. tjednu u ispitivanjima 2 i 4 budući da je izvorna placebo skupina počela primati etanercept 25 mg dva puta tjedno ili 50 mg jednom tjedno od 13. do 24. tjedna.

b. Dermatologist Static Global Assessment (Dermatološka statička globalna procjena). Bez promjena ili gotovo bez promjena na koži definirano kao 0 ili 1 na skali od 0 do 5.

Među bolesnicima s plak psorijazom koji su primali etanercept zabilježen je značajan odgovor u usporedbi s placebom već za vrijeme prvog posjeta (nakon 2 tjedna) koji se održao do kraja 24. tjedna terapije.

U ispitivanju 2 također je postojao period bez primjene lijeka za vrijeme kojeg je, u bolesnika s postignutim PASI poboljšanjem od najmanje 50% u 24. tjednu, primjena lijeka obustavljena. Bolesnici su bez liječenja praćeni s obzirom na pojavu reaktivnog pogoršanja bolesti (engl. *rebound*) (PASI $\geq 150\%$ u odnosu na početni), kao i vrijeme do relapsa (definirano kao gubitak najmanje polovice poboljšanja postignutog između početka i 24. tjedna). U razdoblju obustavljanja lijeka simptomi psorijaze postupno su se vratili s medijanom vremena do relapsa bolesti od 3 mjeseca. Nije primijećeno pogoršanje bolesti nakon prestanka terapije kao ni ozbiljni štetni događaji povezani sa psorijazom. Zabilježeni su dokazi koji podupiru korist ponovne primjene etanercepta u bolesnika koji su inicijalno odgovorili na liječenje.

U ispitivanju 3 u većine bolesnika (77%) koji su na početku randomizirani u skupinu koja je dobivala etanercept u dozi od 50 mg dvaput tjedno pa je njihova doza etanercepta snižena nakon 12 tjedna na 25 mg dvaput tjedno odgovor PASI 75 održan je do kraja 36. tjedna. U bolesnika koji su primali 25 mg dvaput tjedno kroz cijelo ispitivanje PASI 75 odgovor nastavio se poboljšavati između 12. i 36. tjedna.

U ispitivanju 4 skupina liječena etanerceptom imala je veći udio bolesnika s PASI 75 u 12. tjednu (38%) u usporedbi sa skupinom liječenom placebo (2%) ($p < 0,0001$). U bolesnika koji su primali

50 mg jednom tjedno tijekom ispitivanja odgovor s obzirom na djelotvornost nastavio se poboljšavati sa 71% bolesnika koji su dosegli PASI 75 u 24. tjednu.

U dugotrajnim (do 34 mjeseca) otvorenim ispitivanjima gdje se etanercept primjenjivao bez prekida klinički odgovor bio je kontinuiran i sigurnost primjene je bila usporediva s ispitivanjima kraćeg trajanja.

Analiza podataka kliničkih ispitivanja nije otkrila nijednu osnovnu značajku bolesti koja bi pomogla kliničarima u odabiru najprikladnijeg doziranja (intermitentnog ili kontinuiranog). Stoga, izbor intermitentnog ili kontinuiranog liječenja treba biti temeljen na procjeni liječnika i pojedinačnih potreba bolesnika.

Protutijela na etanercept

Protutijela na etanercept otkrivena su u serumu nekih bolesnika liječenih etanerceptom. Ova protutijela nisu bila neutralizirajuća i prolaznog su karaktera. Izgleda da nema korelacije između razvoja protutijela i kliničkog odgovora ili nuspojava.

Pedijatrijska populacija

Pedijatrijski bolesnici s juvenilnim idiopatskim artritismom

Sigurnost primjene i djelotvornost etanercepta procjenjivana je u ispitivanju u dva dijela, a sudjelovalo je 69-ero djece s poliartrikularnim juvenilnim idiopatskim artritismom koja su imala različite pojavne oblike juvenilnog idiopatskog artritisa (poliartritis, pauciartritis, sistemski nastup bolesti). U ispitivanje su uključena djeca u dobi od 4 do 17 godina s umjerenim do teškim aktivnim poliartrikularnim juvenilnim idiopatskim artritismom refraktornim na metotreksat ili s netolerancijom na metotreksat. Bolesnici su ostali na stabilnoj dozi jednog nesteroidnog protuupalnog lijeka i/ili prednizona (< 0,2 mg/kg/na dan ili maksimalno 10 mg). U prvom dijelu ispitivanja svi su bolesnici primili 0,4 mg/kg (najviše 25 mg po dozi) etanercepta supkutano dva puta tjedno. U drugom dijelu, bolesnici s kliničkim odgovorom 90. dana randomizirani su da i dalje primaju etanercept ili placebo kroz četiri mjeseca i zatim je procijenjeno pogoršanje bolesti. Odgovori su mjereni upotrebom ACR Pedi 30, definirano kao $\geq 30\%$ poboljšanje u najmanje 3 od 6 i $\geq 30\%$ pogoršanje u ne više od jednom od 6 temeljnih JRA kriterija koji uključuju broj zahvaćenih zglobova, ograničenje pokreta, opću procjenu liječnika i bolesnika/roditelja, funkcionalnu procjenu i sedimentaciju eritrocita. Pogoršanje bolesti definirano je kao $\geq 30\%$ pogoršanje u tri od šest temeljnih JRA kriterija i $\geq 30\%$ poboljšanje u ne više od jednom od šest temeljnih JRA kriterija i minimalno dva zahvaćena zglobova.

U prvom dijelu ispitivanja 51 od 69 (74%) bolesnika pokazalo je klinički odgovor i ušlo je u drugi dio ispitivanja. U drugom dijelu ispitivanja 6 od 25 (24%) bolesnika koji su ostali na etanerceptu imalo je pogoršanje bolesti u usporedbi s 20 od 26 (77%) bolesnika koji su primali placebo ($p = 0,007$). Od početka drugog dijela ispitivanja medijan vremena do javljanja pogoršanja bio je ≥ 116 dana za bolesnike koji su primili etanercept i 28 dana za bolesnike koji su primili placebo. Od svih bolesnika koji su pokazali klinički odgovor 90. dan i ušli u drugi dio ispitivanja neki, koji su ostali na etanerceptu, nastavili su s poboljšanjem od 3. do 7. mjeseca, dok oni koji su primali placebo nisu pokazali poboljšanje.

U otvorenom produžetku ispitivanja sigurnosti primjene 58 pedijatrijskih bolesnika iz gore opisanog ispitivanja (u dobi od 4 ili više godina u vrijeme uključenja) nastavilo je primati etanercept do 10 godina. Stope ozbiljnih nuspojava i ozbiljnih infekcija nisu se povećale s dugotrajnom izloženosti.

Dugotrajna sigurnost primjene etanercepta kao monoterapije ($n = 103$), etanercepta u kombinaciji s metotreksatom ($n = 294$) ili metotreksata kao monoterapije ($n = 197$) procijenjena je u trajanju do 3 godine na 594 djece u registru u dobi od 2 do 18 godina s juvenilnim idiopatskim artritismom od kojih je 39 bilo staro 2 do 3 godine. Ukupno, infekcije su češće prijavljene u bolesnika liječenih etanerceptom u odnosu na one liječene metotreksatom kao monoterapijom (3,8% u odnosu na 2%) i infekcije povezane s primjenom etanercepta bile su teže prirode.

U jednom drugom otvorenom ispitivanju s jednom skupinom (n = 127) od 60 bolesnika s oligoartritisom produljenog trajanja (engl. *extended oligoarthritis*, EO) (15 bolesnika u dobi od 2 do 4 godine, 23 bolesnika u dobi od 5 do 11 godina i 22 bolesnika u dobi od 12 do 17 godina), 38 bolesnika s artritisom povezanim s entezitisom (u dobi od 12 do 17 godina) i 29 bolesnika s psorijatičnim artritisom (u dobi od 12 do 17 godina) bilo je liječeno etanerceptom u dozi od 0,8 mg/kg (do najviše 50 mg po dozi) tjedno tijekom 12 tjedana. U svakom od podtipova JIA u većine bolesnika bili su zadovoljeni ACR Pedi 30 kriteriji i pokazalo se kliničko poboljšanje u sekundarnim mjerama ishoda kao što su broj bolnih zglobova i opća procjena liječnika. Profil nuspojava bio je sukladan profilu u drugim ispitivanjima JIA.

Od 127 bolesnika u izvornom ispitivanju, 109 je sudjelovalo u otvorenom produžetku ispitivanja te su bili praćeni dodatnih 8 godina, u ukupnom trajanju do 10 godina. Na kraju produžetka ispitivanja je 84/109 (77 %) bolesnika završilo ispitivanje; 27 (25 %) njih dok su aktivno uzimali etanercept, 7 (6 %) je prekinulo liječenje zbog niske aktivnosti/neaktivnosti bolesti; 5 (5 %) bolesnika je ponovno počelo uzimati etanercept nakon prethodnog prekida liječenja, dok je 45 (41 %) njih prestalo uzimati etanercept (ali je ostalo pod nadzorom); 25/109 (23 %) bolesnika je trajno prekinulo sudjelovanje u ispitivanju. Poboljšanja u kliničkom statusu ostvarena u izvornom ispitivanju uglavnom su se održala za sve mjere ishoda djelotvornosti tijekom čitavog razdoblja praćenja. Bolesnici koji su aktivno uzimali etanercept mogli su ući u razdoblje neobaveznog prekida-ponovnog liječenja jednom tijekom produžetka ispitivanja, na temelju ispitivačeve procjene kliničkog odgovora. Trideset bolesnika je ušlo u razdoblje prekida liječenja. Sedamnaest bolesnika je prijavilo razbuktavanje bolesti (definirano kao ≥ 30 %-tno pogoršanje u najmanje 3 od 6 komponenti prema kriterijima odgovora ACR Pedi (engl. *American College of Rheumatology Pediatric Criteria*) ≥ 30 %-tnim poboljšanjem u ne više od 1 od preostalih 6 komponenti i minimalno 2 zahvaćena zglobova); medijan vremena do razbuktavanja bolesti nakon prekida primjene etanercepta iznosio je 190 dana. Trinaest bolesnika je bilo ponovno liječeno i medijan vremena do ponovnog liječenja nakon prekida procijenjen je na 274 dana. Zbog malog seta podataka ti se rezultati trebaju oprezno tumačiti.

Sigurnosni profil bio je sukladan profilu zabilježenom u izvornom ispitivanju.

U bolesnika s juvenilnim idiopatskim artritisom nisu provedena ispitivanja učinaka kontinuirane terapije etanerceptom u onih koji nisu odgovorili u roku od 3 mjeseca nakon početka terapije etanerceptom. Nadalje, nisu provedena ni ispitivanja kojima bi se procijenili učinci smanjenja preporučene doze etanercepta nakon dugotrajne primjene u bolesnika s JIA.

Pedijatrijski bolesnici s plak psorijazom

Djelotvornost etanercepta procijenjena je u dvostruko slijepom, placebo kontroliranom, randomiziranom ispitivanju u 211 pedijatrijskih bolesnika u dobi od 4 do 17 godina s umjerenom do teškom plak psorijazom (prema definiciji sPGA bodovanja ≥ 3 , uključujući $\geq 10\%$ BSA i PASI ≥ 12). Bolesnici koji su udovoljavali uvjetima prethodno su primali fototerapiju ili sistemsku terapiju ili u njih nije uspostavljena odgovarajuća kontrola pri primjeni topikalne terapije.

Bolesnici su primali etanercept 0,8 mg/kg (do 50 mg) ili placebo jednom tjedno tijekom 12 tjedana. U 12. tjednu više bolesnika koji su randomizirani u skupinu koja je dobivala etanercept imalo je pozitivan odgovor s obzirom na djelotvornost (npr. PASI 75) od onih koji su randomizirani u skupinu koja je dobivala placebo.

Ishodi plak psorijaze dječje dobi nakon 12 tjedana

	Etanercept 0,8 mg/kg jednom tjedno (N = 106)	Placebo (N = 105)
PASI 75, n (%)	60 (57%) ^a	12 (11%)
PASI 50, n (%)	79 (75%) ^a	24 (23%)
sPGA "čist" ili "minimalan", n (%)	56 (53%) ^a	14 (13%)

Kratice: sPGA-statička opća procjena liječnika

a. $p < 0,0001$ u usporedbi s placebo

Nakon dvostruko slijepog razdoblja liječenja u trajanju od 12 tjedana svi bolesnici dobivali su etanercept 0,8 mg/kg (do 50 mg) jednom tjedno u trajanju od dodatna 24 tjedna. Odgovori zabilježeni tijekom otvorenog razdoblja bili su slični onima u dvostruko slijepom razdoblju.

Tijekom randomiziranog razdoblja prekida terapije, značajno više bolesnika koji su ponovno randomizirani u skupinu s placebom ušlo je u recidiv bolesti (gubitak odgovora PASI 75) u usporedbi s bolesnicima koji su ponovno randomizirani u skupinu s etanerceptom. Uz nastavak terapije odgovori su bili održani do 48 tjedana.

Nakon gore spomenutih 48 tjedana ispitivanja dugotrajna sigurnost primjene i djelotvornost etanercepta u dozi 0,8 mg/kg (do 50 mg) primijenjenog jednom tjedno procijenjena je u otvorenom produžetku ispitivanja do 2 godine u kojem je sudjelovao 181 pedijatrijski bolesnik s plak psorijazom. Dugoročno iskustvo s etanerceptom bilo je općenito usporedivo s originalnim ispitivanjem od 48 tjedana i nije otkrilo nijednu novu činjenicu o sigurnosti primjene.

5.2 Farmakokinetička svojstva

Serumske vrijednosti etanercepta određivane su enzimskim imunotestom ELISA (engl. Enzyme-Linked Immunosorbent Assay) kojim se mogu otkriti i ishodišni spoj i razgradni produkti na koje je osjetljiv ELISA test.

Apsorpcija

Etanercept se sporo apsorbira s mjesta supkutane injekcije pri čemu maksimalnu koncentraciju nakon jednokratne doze doseže u roku od otprilike 48 sati. Apsolutna bioraspoloživost iznosi 76%. Pretpostavlja se da su koncentracije u stanju dinamičke ravnoteže, pri doziranju dva puta tjedno, otprilike dvostruko veće od onih zabilješanih nakon jednokratnih doza. Prosječna maksimalna serumska koncentracija zabilježena u zdravih dobrovoljaca nakon jednokratne supkutane doze etanercepta od 25 mg iznosila je $1,65 \pm 0,66 \mu\text{g/ml}$, a površina ispod krivulje iznosila je $235 \pm 96,6 \mu\text{g} \cdot \text{h/ml}$.

Profili prosječne koncentracije u serumu u stanju dinamičke ravnoteže u bolesnika liječenih zbog RA kod primjene etanercepta u dozi od 50 mg jednom tjedno ($n = 21$) naspram primjene etanercepta u dozi od 25 mg dvaput tjedno ($n = 16$) iznosili su C_{max} od 2,4 mg/l naspram 2,6 mg/l, C_{min} od 1,2 mg/l naspram 1,4 mg/l, a djelomični AUC od 297 $\text{mg} \cdot \text{h/l}$ naspram 316 $\text{mg} \cdot \text{h/l}$. U otvorenom, ukriženom ispitivanju dva načina liječenja jednokratnom dozom u zdravih dobrovoljaca pronašlo se da je etanercept primijenjen kao jednokratna injekcija od 50 mg/ml bioekvivalentan dvjema istodobno primijenjenim injekcijama od 25 mg/ml.

U populacijskoj farmakokinetičkoj analizi u bolesnika s ankilozantnim spondilitisom AUC etanercepta u stanju dinamičke ravnoteže iznosio je 466 $\mu\text{g} \cdot \text{hr/ml}$ za etanercept od 50 mg jednom tjedno ($N = 154$) i 474 $\mu\text{g} \cdot \text{hr/ml}$ za etanercept od 25 mg dvaput tjedno ($N = 148$).

Distribucija

Za opis odnosa koncentracija etanercepta – vrijeme nužna je bieksponecijalna krivulja. Središnji volumen raspodjele etanercepta iznosi 7,6 l, dok je volumen raspodjele u stanju dinamičke ravnoteže 10,4 l.

Eliminacija

Etanercept se sporo uklanja iz tijela. Poluvijek je dug, približno 70 sati. U bolesnika s reumatoidnim artritismom klirens iznosi oko 0,066 l/h, što je nešto niže od vrijednosti 0,11 l/h zabilježene u zdravih dobrovoljaca. Nadalje, farmakokinetika etanercepta u bolesnika s reumatoidnim artritismom, ankilozantnim spondilitisom i plak psorijazom je slična.

Nema vidljive razlike u farmakokinetici između muškaraca i žena.

Linearnost

Proporcionalnost doze nije bila službeno ocijenjena, ali nema vidljivog zasićenja klirensa u postojećem rasponu doziranja.

Posebne populacije

Oštećenje bubrega

Iako nakon primjene radioizotopom označenog etanercepta bolesnicima i dobrovoljcima postoji eliminacija radioaktivnosti u mokraći, nisu bile opažene povećane koncentracije etanercepta u bolesnika s akutnim zatajenjem bubrega. Prisutnost oštećenja bubrega ne bi trebala zahtijevati promjenu doziranja.

Oštećenje jetre

Povećane koncentracije etanercepta nisu bile opažene u bolesnika s akutnim zatajenjem jetre. Prisutnost oštećenja jetre ne bi trebala zahtijevati promjenu doziranja.

Stariji

Utjecaj uznapredovale dobi ispitan je u populacijskoj analizi farmakokinetike serumskih koncentracija etanercepta. Procjene klirensa i volumena u bolesnika starosti 65 do 87 godina bile su slične procjenama u bolesnika mlađih od 65 godina.

Pedijatrijska populacija

Pedijatrijski bolesnici s juvenilnim idiopatskim artritismom

U ispitivanju etanercepta u bolesnika s juvenilnim idiopatskim artritismom 69 bolesnika (u dobi od 4 do 17 godina) primalo je 0,4 mg etanercepta/kg dva puta na tjedan tijekom 3 mjeseca. Profili serumskih koncentracija bili su slični onima zabilježenim u odraslih bolesnika s reumatoidnim artritismom. Najmlađa djeca (starosti 4 godine) imala su smanjeni klirens (povišeni klirens kada je normaliziran prema tjelesnoj težini) u usporedbi sa starijom djecom (u dobi od 12 godina) i odraslima. Simulacija doziranja upućuje na zaključak da će starija djeca (u dobi od 10 do 17 godina) imati serumske razine slične onima u odraslih, dok će mlađa djeca imati znatno niže razine.

Pedijatrijski bolesnici s plak psorijazom

Pedijatrijski bolesnici s plak psorijazom (u dobi od 4 do 17 godina) dobivali su 0,8 mg/kg (do maksimalne doze od 50 mg tjedno) etanercepta jednom tjedno u trajanju do 48 tjedana. Prosječne najniže koncentracije u serumu u stanju dinamičke ravnoteže kretale su se od 1,6 do 2,1 µg/ml u 12., 24. i 48. tjednu. Te prosječne koncentracije u pedijatrijskih bolesnika s plak psorijazom bile su slične koncentracijama zabilježenim u bolesnika s juvenilnim idiopatskim artritismom (liječenih s 0,4 mg/kg etanercepta dva puta tjedno, do maksimalne doze od 50 mg tjedno). Te prosječne koncentracije bile su slične onima zabilježenim u odraslih bolesnika s plak psorijazom liječenih s 25 mg etanercepta dva puta tjedno.

5.3 Neklinički podaci o sigurnosti primjene

U toksikološkim ispitivanjima etanercepta nije zabilježena toksičnost koja bi ograničavala dozu, kao ni toksičnost prema ciljnim organima. Prema nizu učinjenih in vitro i in vivo ispitivanja smatra se da etanercept nije genotoksičan. Ispitivanja kancerogenosti, kao i uobičajena procjena utjecaja na plodnost i postnatalne toksičnosti, nisu provedena s etanerceptom zbog pojave neutralizirajućih protutijela u glodavaca.

Etanercept nije uzrokovao smrtnost ni vidljive znakove toksičnosti u miševa i štakora nakon jednokratne supkutane doze od 2000 mg/kg, ni nakon jednokratne intravenske doze od 1000 mg/kg. U etanercepta nije zabilježena toksičnost koja bi ograničavala dozu, kao ni toksičnost prema ciljnim organima prilikom primjene u cinomolgus majmuna u dozi od 15 mg/kg supkutano, dva puta tjedno, tijekom 4 ili 26 uzastopnih tjedana, a pri toj su dozi serumske koncentracije lijeka izmjerene na osnovi AUC bile više od 27 puta veće od one izmjerene u ljudi prilikom primjene preporučene doze od 25 mg.

6. FARMACEUTSKI PODACI

6.1 Popis pomoćnih tvari

citratna kiselina, bezvodna
natrijev citrat dihidrat
natrijev klorid
saharoza
L-lizinklorid
natrijev hidroksid (za podešavanje pH)
kloridna kiselina (za podešavanje pH)
voda za injekcije

6.2 Inkompatibilnosti

Zbog nedostatka ispitivanja kompatibilnosti, ovaj lijek se ne smije miješati s drugim lijekovima.

6.3 Rok valjanosti

3 godine

6.4 Posebne mjere pri čuvanju lijeka

Čuvati u hladnjaku (2 °C – 8 °C).

Ne zamrzavati.

Napunjene štrcaljke i napunjene brizgalice čuvati u vanjskom pakiranju radi zaštite od svjetlosti.

Nakon što izvadite štrcaljku iz hladnjaka, pričekajte približno 15-30 minuta kako bi otopina lijeka Erelzi u štrcaljki postigla sobnu temperaturu. Nemojte je zagrijavati ni na koji drugi način. Tada se preporučuje odmah primijeniti Erelzi.

Erelzi se može čuvati na temperaturi do maksimalno 25 °C jednokratno u razdoblju do četiri tjedna poslije čega se ne smije vratiti u hladnjak. Erelzi treba zbrinuti ako se ne primijeni u roku od četiri tjedna nakon što je izvađen iz hladnjaka.

6.5 Vrsta i sadržaj spremnika

Erelzi otopina za injekciju u napunjenoj štrcaljki

Prozirna (staklo tipa I) štrcaljka s iglom od nehrđajućeg čelika, veličine igle 29 *gauge* i 12,7 mm, sa štitnikom igle s hvatištem za prst, gumenim poklopcem igle (termoplastični elastomer) i gumenim čepom klipa (bromobutilna guma), a sadrži 0,5 ml ili 1,0 ml otopine.

Kutije sadrže 1, 2 ili 4 napunjene štrcaljke.

Višestruka pakiranja sadrže 12 (3 pakiranja po 4) napunjenih štrcaljki od 25 mg ili 50 mg ili 8 (2 pakiranja po 4) ili 24 (6 pakiranja po 4) napunjenih štrcaljki Erelzi od 25 mg.

Na tržištu se ne moraju nalaziti sve veličine pakiranja.

Erelzi 50 mg otopina za injekciju u napunjenoj brizgalici

Erelzi dolazi u jednokratnoj napunjenoj štrcaljki uloženoj u brizgalicu trokutastog oblika s prozirnim prozorčićem i naljepnicom. Štrcaljka unutar brizgalice izrađena je od prozirnog stakla tipa I s iglom od nehrđajućeg čelika, veličine igle 29 *gauge* i 12,7 mm, s unutarnjim gumenim poklopcem igle (termoplastični elastomer) i gumenim čepom klipa (bromobutilna guma), a sadrži 1,0 ml otopine.

Pakiranja s 1, 2 ili 4 napunjene brizgalice.

Višestruka pakiranja sadrže 12 (3 pakiranja po 4) napunjenih brizgalica.

Na tržištu se ne moraju nalaziti sve veličine pakiranja.

6.6 Posebne mjere za zbrinjavanje i druga rukovanja lijekom

Upute za uporabu i rukovanje napunjenom štrcaljkom Erelzi

Prije injekcije, Erelzi napunjena štrcaljka za jednokratnu uporabu treba se ostaviti na sobnoj temperaturi (približno 15 do 30 minuta). Poklopac igle ne smije se ukloniti dok napunjena štrcaljka ne dosegne sobnu temperaturu. Otopina bi trebala biti bistra do blago opalescentna, bezbojna do blijedožuta i može sadržavati male prozirne ili bijele čestice proteina.

Iscrpne upute za primjenu nalaze se u uputi o lijeku, dio 7 “Upute za primjenu napunjene štrcaljke Erelzi”.

Upute za uporabu i rukovanje napunjenom Erelzi brizgalicom

Prije injekcije, Erelzi napunjena brizgalica za jednokratnu uporabu treba se ostaviti na sobnoj temperaturi (približno 15 do 30 minuta). Poklopac igle se ne smije ukloniti dok napunjena brizgalica ne dosegne sobnu temperaturu. Kad se pogleda kroz kontrolni prozorčić, otopina bi trebala biti bistra do blago opalescentna, bezbojna ili blago žućkasta i može sadržavati male prozirne ili bijele čestice proteina.

Iscrpne upute za primjenu nalaze se u uputi o lijeku, dio 7 “Upute za primjenu Erelzi napunjene brizgalice”.

Neiskorišteni lijek ili otpadni materijal potrebno je zbrinuti sukladno nacionalnim propisima.

7. NOSITELJ ODOBRENJA ZA STAVLJANJE LIJEKA U PROMET

Sandoz GmbH
Biochemiestrasse 10
6250 Kundl
Austrija

8. BROJ(EVI) ODOBRENJA ZA STAVLJANJE LIJEKA U PROMET

Erelzi 25 mg otopina za injekciju u napunjenoj štrcaljki

EU/1/17/1195/001
EU/1/17/1195/002
EU/1/17/1195/003
EU/1/17/1195/004
EU/1/17/1195/013
EU/1/17/1195/014

Erelzi 50 mg otopina za injekciju u napunjenoj štrcaljki

EU/1/17/1195/005

EU/1/17/1195/006

EU/1/17/1195/007

EU/1/17/1195/008

Erelzi 50 mg otopina za injekciju u napunjenoj brizgalici

EU/1/17/1195/009

EU/1/17/1195/010

EU/1/17/1195/011

EU/1/17/1195/012

9. DATUM PRVOG ODOBRENJA / DATUM OBNOVE ODOBRENJA

Datum prvog odobrenja: 23. lipnja 2017.

Datum posljednje obnove odobrenja: 04. travnja 2022

10. DATUM REVIZIJE TEKSTA

Detaljnije informacije o ovom lijeku dostupne su na internetskoj stranici Europske agencije za lijekove
<https://www.ema.europa.eu>.

PRILOG II.

- A. PROIZVOĐAČ(I) BIOLOŠKE(IH) DJELATNE(IH) TVARI I PROIZVOĐAČ(I) ODGOVORAN(NI) ZA PUŠTANJE SERIJE LIJEKA U PROMET**
- B. UVJETI ILI OGRANIČENJA VEZANI UZ OPSKRBU I PRIMJENU**
- C. OSTALI UVJETI I ZAHTJEVI ODOBRENJA ZA STAVLJANJE LIJEKA U PROMET**
- D. UVJETI ILI OGRANIČENJA VEZANI UZ SIGURNU I UČINKOVITU PRIMJENU LIJEKA**

**A. PROIZVOĐAČ(I) BIOLOŠKE(IH) DJELATNE(IH) TVARI I
PROIZVOĐAČ(I) ODGOVORAN(NI) ZA PUŠTANJE SERIJE LIJEKA U PROMET**

Naziv(i) i adresa(e) proizvođača biološke(ih) djelatne(ih) tvari

Novartis Pharmaceutical Manufacturing GmbH
Biochemiestrasse 10
6336 Langkampfen
Austrija

Novartis Singapore Pharmaceutical
Manufacturing Pte. Ltd.
BioProduction Operations
8 Tuas Bay Lane
Singapur 636986

Naziv(i) i adresa(e) proizvođača odgovornog(ih) za puštanje serije lijeka u promet

Sandoz GmbH Schafftenau
Biochemiestrasse 10
6336 Langkampfen
Austrija

Novartis Pharmaceutical Manufacturing GmbH
Biochemiestrasse 10
6336 Langkampfen
Austrija

Na tiskanoj uputi o lijeku mora se navesti naziv i adresa proizvođača odgovornog za puštanje navedene serije u promet.

B. UVJETI ILI OGRANIČENJA VEZANI UZ OPSKRBU I PRIMJENU

Lijek se izdaje na ograničeni recept (vidjeti Prilog I.: Sažetak opisa svojstava lijeka, dio 4.2).

C. OSTALI UVJETI I ZAHTJEVI ODOBRENJA ZA STAVLJANJE LIJEKA U PROMET

• **Periodička izvješća o neškodljivosti lijeka (PSUR-evi)**

Zahtjevi za podnošenje PSUR-eva za ovaj lijek definirani su u referentnom popisu datuma EU (EURD popis) predviđenom člankom 107.c stavkom 7. Direktive 2001/83/EZ i svim sljedećim ažuriranim verzijama objavljenima na europskom internetskom portalu za lijekove.

**D. UVJETI ILI OGRANIČENJA VEZANI UZ SIGURNU I UČINKOVITU PRIMJENU
LIJEKA**

• **Plan upravljanja rizikom (RMP)**

Nositelj odobrenja obavljat će zadane farmakovigilancijske aktivnosti i intervencije, detaljno objašnjene u dogovorenom Planu upravljanja rizikom (RMP), koji se nalazi u Modulu 1.8.2 Odobrenja za stavljanje lijeka u promet, te svim sljedećim dogovorenim ažuriranim verzijama RMP-a.

Ažurirani RMP treba dostaviti:

- na zahtjev Europske agencije za lijekove;
- prilikom svake izmjene sustava za upravljanje rizikom, a naročito kada je ta izmjena rezultat primitka novih informacija koje mogu voditi ka značajnim izmjenama omjera korist/rizik, odnosno kada je izmjena rezultat ostvarenja nekog važnog cilja (u smislu farmakovigilancije ili minimizacije rizika).

- **Dodatne mjere minimizacije rizika**

Prije primjene etanercepta u svakoj državi članici, nositelj odobrenja za stavljanje lijeka u promet mora dogovoriti sadržaj i format edukacijskog programa, uključujući komunikacijske medije, načine distribucije i druge aspekte programa, s nacionalnim nadležnim tijelom.

Edukacijski materijal ima za cilj smanjiti rizik od ozbiljnih infekcija i kongestivnog zatajenja srca te osigurati sljedivost proizvoda koji sadrži etanercept.

Nositelj odobrenja za stavljanje lijeka u promet mora osigurati da svi zdravstveni radnici za koje se očekuje da će propisivati etanercept i svi bolesnici za koje se očekuje da će primjenjivati etanercept u svim državama članicama u kojima je etanercept stavljen u promet imaju pristup ili dobiju sljedeće edukacijske materijale:

- Kartica za bolesnika
 - Kartice za bolesnika daju se liječnicima koji propisuju etanercept kako bi ih podijelili bolesnicima koji primaju etanercept. Ta kartica bolesnicima pruža sljedeće važne informacije o sigurnosti primjene lijeka:
 - da liječenje etanerceptom može povećati rizik od infekcije i kongestivnog zatajenja srca u odraslih osoba,
 - znakove ili simptome navedenih sigurnosnih pitanja i kada je potrebno zatražiti pomoć od zdravstvenog radnika,
 - upute za evidentiranje zaštićenog naziva i broja serije lijeka kako bi se osigurala sljedivost,
 - kontakt podatke propisivača etanercepta.

PRILOG III.
OZNAČIVANJE I UPUTA O LIJEKU

A. OZNAČIVANJE

PODACI KOJI SE MORAJU NALAZITI NA VANJSKOM PAKIRANJU**KUTIJA JEDINIČNOG PAKIRANJA – NAPUNJENA ŠTRCALJKA OD 25 MG****1. NAZIV LIJEKA**

Erelzi 25 mg otopina za injekciju u napunjenoj štrcaljki
etanercept (etanerceptum)

2. NAVOĐENJE DJELATNE(IH) TVARI

Jedna napunjena štrcaljka sadrži 25 mg etanercepta.

3. POPIS POMOĆNIH TVARI

Drugi sastojci su:
bezvodna citratna kiselina, natrijev citrat dihidrat, natrijev klorid, saharoza, L-lizinklorid, natrijev hidroksid, kloridna kiselina i voda za injekcije.

4. FARMACEUTSKI OBLIK I SADRŽAJ

Otopina za injekciju

1 napunjena štrcaljka

2 napunjene štrcaljke

4 napunjene štrcaljke

5. NAČIN I PUT(EVI) PRIMJENE LIJEKA

Prije uporabe pročitajte uputu o lijeku.
Jednokratna primjena.
Supkutana primjena.

6. POSEBNO UPOZORENJE O ČUVANJU LIJEKA IZVAN POGLEDA I DOHVATA DJECE

Čuvati izvan pogleda i dohvata djece.

7. DRUGO(A) POSEBNO(A) UPOZORENJE(A), AKO JE POTREBNO**8. ROK VALJANOSTI**

EXP

9. POSEBNE MJERE ČUVANJA

Čuvati u hladnjaku.

Ne zamrzavati.

Napunjenu štrcaljku čuvati u vanjskom pakiranju radi zaštite od svjetlosti.

Napunjene štrcaljke čuvati u vanjskom pakiranju radi zaštite od svjetlosti.

Za detalje o uvjetima čuvanja pogledajte uputu o lijeku.

10. POSEBNE MJERE ZA ZBRINJAVANJE NEISKORIŠTENOG LIJEKA ILI OTPADNIH MATERIJALA KOJI POTJEČU OD LIJEKA, AKO JE POTREBNO**11. NAZIV I ADRESA NOSITELJA ODOBRENJA ZA STAVLJANJE LIJEKA U PROMET**

Sandoz GmbH
Biochemiestrasse 10
6250 Kundl
Austrija

12. BROJ(EVI) ODOBRENJA ZA STAVLJANJE LIJEKA U PROMET

EU/1/17/1195/001 1 napunjena štrcaljka

EU/1/17/1195/002 2 napunjene štrcaljke

EU/1/17/1195/003 4 napunjene štrcaljke

13. BROJ SERIJE

Lot

14. NAČIN IZDAVANJA LIJEKA**15. UPUTE ZA UPORABU****16. PODACI NA BRAILLEOVOM PISMU**

Erelzi 25 mg

17. JEDINSTVENI IDENTIFIKATOR – 2D BARKOD

Sadrži 2D barkod s jedinstvenim identifikatorom.

18. JEDINSTVENI IDENTIFIKATOR – PODACI ČITLJIVI LJUDSKIM OKOM

PC
SN
NN

PODACI KOJI SE MORAJU NALAZITI NA VANJSKOM PAKIRANJU

**VANJSKA KUTIJA VIŠESTRUKOG PAKIRANJA (UKLJUČUJUĆI PLAVI OKVIR) –
NAPUNJENA ŠTRCALJKA OD 25 MG**

1. NAZIV LIJEKA

Erelzi 25 mg otopina za injekciju u napunjenoj štrcaljki
etanercept (etanerceptum)

2. NAVOĐENJE DJELATNE(IH) TVARI

Jedna napunjena štrcaljka sadrži 25 mg etanercepta.

3. POPIS POMOĆNIH TVARI

Drugi sastojci su:
bezvodna citratna kiselina, natrijev citrat dihidrat, natrijev klorid, saharoza, L-lizinklorid, natrijev
hidroksid, kloridna kiselina i voda za injekcije.

4. FARMACEUTSKI OBLIK I SADRŽAJ

Otopina za injekciju

Višestruko pakiranje: 8 (2 pakiranja po 4) napunjenih štrcaljki
Višestruko pakiranje: 12 (3 pakiranja po 4) napunjenih štrcaljki
Višestruko pakiranje: 24 (6 pakiranja po 4) napunjene štrcaljke

5. NAČIN I PUT(EVI) PRIMJENE LIJEKA

Prije uporabe pročitajte uputu o lijeku.
Jednokratna primjena.
Supkutana primjena.

**6. POSEBNO UPOZORENJE O ČUVANJU LIJEKA IZVAN POGLEDA I DOHVATA
DJECE**

Čuvati izvan pogleda i dohvata djece.

7. DRUGO(A) POSEBNO(A) UPOZORENJE(A), AKO JE POTREBNO

8. ROK VALJANOSTI

EXP

9. POSEBNE MJERE ČUVANJA

Čuvati u hladnjaku.

Ne zamrzavati.

Napunjene štrcaljke čuvati u vanjskom pakiranju radi zaštite od svjetlosti.

Za detalje o uvjetima čuvanja pogledajte uputu o lijeku.

10. POSEBNE MJERE ZA ZBRINJAVANJE NEISKORIŠTENOG LIJEKA ILI OTPADNIH MATERIJALA KOJI POTJEČU OD LIJEKA, AKO JE POTREBNO**11. NAZIV I ADRESA NOSITELJA ODOBRENJA ZA STAVLJANJE LIJEKA U PROMET**

Sandoz GmbH
Biochemiestrasse 10
6250 Kundl
Austrija

12. BROJ(EVI) ODOBRENJA ZA STAVLJANJE LIJEKA U PROMET

EU/1/17/1195/013 8 napunjenih štrcaljki
EU/1/17/1195/004 12 napunjenih štrcaljki
EU/1/17/1195/014 24 napunjene štrcaljke

13. BROJ SERIJE

Lot

14. NAČIN IZDAVANJA LIJEKA**15. UPUTE ZA UPORABU****16. PODACI NA BRAILLEOVOM PISMU**

Erelzi 25 mg

17. JEDINSTVENI IDENTIFIKATOR – 2D BARKOD

Sadrži 2D barkod s jedinstvenim identifikatorom.

18. JEDINSTVENI IDENTIFIKATOR – PODACI ČITLJIVI LJUDSKIM OKOM

PC
SN
NN

PODACI KOJI SE MORAJU NALAZITI NA VANJSKOM PAKIRANJU

**UNUTARNJA KUTIJA VIŠESTRUKOG PAKIRANJA (BEZ PLAVOG OKVIRA) –
NAPUNJENA ŠTRCALJKA OD 25 MG**

1. NAZIV LIJEKA

Erelzi 25 mg otopina za injekciju u napunjenoj štrcaljki
etanercept (etanerceptum)

2. NAVOĐENJE DJELATNE(IH) TVARI

Jedna napunjena štrcaljka sadrži 25 mg etanercepta.

3. POPIS POMOĆNIH TVARI

Drugi sastojci su:
bezvodna citratna kiselina, natrijev citrat dihidrat, natrijev klorid, saharoza, L-lizinklorid, natrijev hidroksid, kloridna kiselina i voda za injekcije.

4. FARMACEUTSKI OBLIK I SADRŽAJ

Otopina za injekciju

4 napunjene štrcaljke. Sastavni dio višestrukog pakiranja, ne može se pojedinačno prodati.

5. NAČIN I PUT(EVI) PRIMJENE LIJEKA

Prije uporabe pročitajte uputu o lijeku.
Jednokratna primjena.
Supkutana primjena.

**6. POSEBNO UPOZORENJE O ČUVANJU LIJEKA IZVAN POGLEDA I DOHVATA
DJECE**

Čuvati izvan pogleda i dohvata djece.

7. DRUGO(A) POSEBNO(A) UPOZORENJE(A), AKO JE POTREBNO

8. ROK VALJANOSTI

EXP

9. POSEBNE MJERE ČUVANJA

Čuvati u hladnjaku.
Ne zamrzavati.

Napunjene štrcaljke čuvati u vanjskom pakiranju radi zaštite od svjetlosti.

Za detalje o uvjetima čuvanja pogledajte uputu o lijeku.

10. POSEBNE MJERE ZA ZBRINJAVANJE NEISKORIŠTENOG LIJEKA ILI OTPADNIH MATERIJALA KOJI POTJEČU OD LIJEKA, AKO JE POTREBNO
--

11. NAZIV I ADRESA NOSITELJA ODOBRENJA ZA STAVLJANJE LIJEKA U PROMET

Sandoz GmbH
Biochemiestrasse 10
6250 Kundl
Austrija

12. BROJ(EVI) ODOBRENJA ZA STAVLJANJE LIJEKA U PROMET
--

EU/1/17/1195/013 8 napunjenih štrcaljki
EU/1/17/1195/004 12 napunjenih štrcaljki
EU/1/17/1195/014 24 napunjene štrcaljke

13. BROJ SERIJE

Lot

14. NAČIN IZDAVANJA LIJEKA

15. UPUTE ZA UPORABU

16. PODACI NA BRAILLEOVOM PISMU
--

Erelzi 25 mg

17. JEDINSTVENI IDENTIFIKATOR – 2D BARKOD
--

Nije primjenjivo.

18. JEDINSTVENI IDENTIFIKATOR – PODACI ČITLJIVI LJUDSKIM OKOM
--

Nije primjenjivo.

PODACI KOJE MORA NAJMANJE SADRŽAVATI BLISTER ILI STRIP

TEKST NA POLEDINI PODLOŠKA - NAPUNJENA ŠTRCALJKA OD 25 MG

1. NAZIV LIJEKA

Erelzi 25 mg injekcija
etanercept

2. NAZIV NOSITELJA ODOBRENJA ZA STAVLJANJE LIJEKA U PROMET

3. ROK VALJANOSTI

EXP

4. BROJ SERIJE

Lot

5. DRUGO

s.c.
25 mg/0,5 ml

PODACI KOJE MORA NAJMANJE SADRŽAVATI MALO UNUTARNJE PAKIRANJE
TEKST NA NALJEPNICI NAPUNJENE ŠTRCALJKE - NAPUNJENA ŠTRCALJKA OD 25 MG

1. NAZIV LIJEKA I PUT(EVI) PRIMJENE LIJEKA

Erelzi 25 mg injekcija
etanercept
s.c.

2. NAČIN PRIMJENE LIJEKA

3. ROK VALJANOSTI

EXP

4. BROJ SERIJE

Lot

5. SADRŽAJ PO TEŽINI, VOLUMENU ILI DOZNOJ JEDINICI LIJEKA

6. DRUGO

PODACI KOJI SE MORAJU NALAZITI NA VANJSKOM PAKIRANJU**KUTIJA JEDINIČNOG PAKIRANJA – NAPUNJENA ŠTRCALJKA OD 50 MG****1. NAZIV LIJEKA**

Erelzi 50 mg otopina za injekciju u napunjenoj štrcaljki
etanercept (etanerceptum)

2. NAVOĐENJE DJELATNE(IH) TVARI

Jedna napunjena štrcaljka sadrži 50 mg etanercepta.

3. POPIS POMOĆNIH TVARI

Drugi sastojci su:
bezvodna citratna kiselina, natrijev citrat dihidrat, natrijev klorid, saharoza, L-lizinklorid, natrijev hidroksid, kloridna kiselina i voda za injekcije.

4. FARMACEUTSKI OBLIK I SADRŽAJ

Otopina za injekciju

1 napunjena štrcaljka

2 napunjene štrcaljke

4 napunjene štrcaljke

5. NAČIN I PUT(EVI) PRIMJENE LIJEKA

Prije uporabe pročitajte uputu o lijeku.
Jednokratna primjena.
Supkutana primjena.

6. POSEBNO UPOZORENJE O ČUVANJU LIJEKA IZVAN POGLEDA I DOHVATA DJECE

Čuvati izvan pogleda i dohvata djece.

7. DRUGO(A) POSEBNO(A) UPOZORENJE(A), AKO JE POTREBNO**8. ROK VALJANOSTI**

EXP

9. POSEBNE MJERE ČUVANJA

Čuvati u hladnjaku.

Ne zamrzavati.

Napunjenu štrcaljku čuvati u vanjskom pakiranju radi zaštite od svjetlosti.

Napunjene štrcaljke čuvati u vanjskom pakiranju radi zaštite od svjetlosti.

Za detalje o uvjetima čuvanja pogledajte uputu o lijeku.

10. POSEBNE MJERE ZA ZBRINJAVANJE NEISKORIŠTENOG LIJEKA ILI OTPADNIH MATERIJALA KOJI POTJEČU OD LIJEKA, AKO JE POTREBNO**11. NAZIV I ADRESA NOSITELJA ODOBRENJA ZA STAVLJANJE LIJEKA U PROMET**

Sandoz GmbH
Biochemiestrasse 10
6250 Kundl
Austrija

12. BROJ(EVI) ODOBRENJA ZA STAVLJANJE LIJEKA U PROMET

EU/1/17/1195/005 1 napunjena štrcaljka

EU/1/17/1195/006 2 napunjene štrcaljke

EU/1/17/1195/007 4 napunjene štrcaljke

13. BROJ SERIJE

Lot

14. NAČIN IZDAVANJA LIJEKA**15. UPUTE ZA UPORABU****16. PODACI NA BRAILLEOVOM PISMU**

Erelzi 50 mg

17. JEDINSTVENI IDENTIFIKATOR – 2D BARKOD

Sadrži 2D barkod s jedinstvenim identifikatorom.

18. JEDINSTVENI IDENTIFIKATOR – PODACI ČITLJIVI LJUDSKIM OKOM
--

PC
SN
NN

PODACI KOJI SE MORAJU NALAZITI NA VANJSKOM PAKIRANJU

**VANJSKA KUTIJA VIŠESTRUKOG PAKIRANJA (UKLJUČUJUĆI PLAVI OKVIR) –
NAPUNJENA ŠTRCALJKA OD 50 MG**

1. NAZIV LIJEKA

Erelzi 50 mg otopina za injekciju u napunjenoj štrcaljki
etanercept (etanerceptum)

2. NAVOĐENJE DJELATNE(IH) TVARI

Jedna napunjena štrcaljka sadrži 50 mg etanercepta.

3. POPIS POMOĆNIH TVARI

Drugi sastojci su:
bezvodna citratna kiselina, natrijev citrat dihidrat, natrijev klorid, saharoza, L-lizinklorid, natrijev hidroksid, kloridna kiselina i voda za injekcije.

4. FARMACEUTSKI OBLIK I SADRŽAJ

Otopina za injekciju

Višestruko pakiranje: 12 (3 pakiranja po 4) napunjenih štrcaljki.

5. NAČIN I PUT(EVI) PRIMJENE LIJEKA

Prije uporabe pročitajte uputu o lijeku.
Jednokratna primjena.
Supkutana primjena.

**6. POSEBNO UPOZORENJE O ČUVANJU LIJEKA IZVAN POGLEDA I DOHVATA
DJECE**

Čuvati izvan pogleda i dohvata djece.

7. DRUGO(A) POSEBNO(A) UPOZORENJE(A), AKO JE POTREBNO

8. ROK VALJANOSTI

EXP

9. POSEBNE MJERE ČUVANJA

Čuvati u hladnjaku.

Ne zamrzavati.

Napunjene štrcaljke čuvati u vanjskom pakiranju radi zaštite od svjetlosti.

Za detalje o uvjetima čuvanja pogledajte uputu o lijeku.

10. POSEBNE MJERE ZA ZBRINJAVANJE NEISKORIŠTENOG LIJEKA ILI OTPADNIH MATERIJALA KOJI POTJEČU OD LIJEKA, AKO JE POTREBNO**11. NAZIV I ADRESA NOSITELJA ODOBRENJA ZA STAVLJANJE LIJEKA U PROMET**

Sandoz GmbH
Biochemiestrasse 10
6250 Kundl
Austrija

12. BROJ(EVI) ODOBRENJA ZA STAVLJANJE LIJEKA U PROMET

EU/1/17/1195/008 12 napunjenih štrcaljki

13. BROJ SERIJE

Lot

14. NAČIN IZDAVANJA LIJEKA**15. UPUTE ZA UPORABU****16. PODACI NA BRAILLEOVOM PISMU**

Erelzi 50 mg

17. JEDINSTVENI IDENTIFIKATOR – 2D BARKOD

Sadrži 2D barkod s jedinstvenim identifikatorom.

18. JEDINSTVENI IDENTIFIKATOR – PODACI ČITLJIVI LJUDSKIM OKOM

PC
SN
NN

PODACI KOJI SE MORAJU NALAZITI NA VANJSKOM PAKIRANJU**UNUTARNJA KUTIJA VIŠESTRUKOG PAKIRANJA (BEZ PLAVOG OKVIRA) –
NAPUNJENA ŠTRCALJKA OD 50 MG****1. NAZIV LIJEKA**

Erelzi 50 mg otopina za injekciju u napunjenoj štrcaljki
etanercept (etanerceptum)

2. NAVOĐENJE DJELATNE(IH) TVARI

Jedna napunjena štrcaljka sadrži 50 mg etanercepta.

3. POPIS POMOĆNIH TVARI

Drugi sastojci su:
bezvodna citratna kiselina, natrijev citrat dihidrat, natrijev klorid, saharoza, L-lizinklorid, natrijev hidroksid, kloridna kiselina i voda za injekcije.

4. FARMACEUTSKI OBLIK I SADRŽAJ

Otopina za injekciju

4 napunjene štrcaljke. Sastavni dio višestrukog pakiranja, ne može se pojedinačno prodati.

5. NAČIN I PUT(EVI) PRIMJENE LIJEKA

Prije uporabe pročitajte uputu o lijeku.
Jednokratna primjena.
Supkutana primjena.

**6. POSEBNO UPOZORENJE O ČUVANJU LIJEKA IZVAN POGLEDA I DOHVATA
DJECE**

Čuvati izvan pogleda i dohvata djece.

7. DRUGO(A) POSEBNO(A) UPOZORENJE(A), AKO JE POTREBNO**8. ROK VALJANOSTI**

EXP

9. POSEBNE MJERE ČUVANJA

Čuvati u hladnjaku.

Ne zamrzavati.

Napunjene štrcaljke čuvati u vanjskom pakiranju radi zaštite od svjetlosti.

Za detalje o uvjetima čuvanja pogledajte uputu o lijeku.

10. POSEBNE MJERE ZA ZBRINJAVANJE NEISKORIŠTENOG LIJEKA ILI OTPADNIH MATERIJALA KOJI POTJEČU OD LIJEKA, AKO JE POTREBNO
--

11. NAZIV I ADRESA NOSITELJA ODOBRENJA ZA STAVLJANJE LIJEKA U PROMET

Sandoz GmbH
Biochemiestrasse 10
6250 Kundl
Austrija

12. BROJ(EVI) ODOBRENJA ZA STAVLJANJE LIJEKA U PROMET
--

EU/1/17/1195/008 12 napunjenih štrcaljki

13. BROJ SERIJE

Lot

14. NAČIN IZDAVANJA LIJEKA

15. UPUTE ZA UPORABU

16. PODACI NA BRAILLEOVOM PISMU
--

Erelzi 50 mg

17. JEDINSTVENI IDENTIFIKATOR – 2D BARKOD
--

Nije primjenjivo.

18. JEDINSTVENI IDENTIFIKATOR – PODACI ČITLJIVI LJUDSKIM OKOM
--

Nije primjenjivo.

**PODACI KOJE MORA NAJMANJE SADRŽAVATI BLISTER ILI STRIP
TEKST NA POLEDINI PODLOŠKA – NAPUNJENA ŠTRCALJKA OD 50 MG**

1. NAZIV LIJEKA

Erelzi 50 mg injekcija
etanercept

2. NAZIV NOSITELJA ODOBRENJA ZA STAVLJANJE LIJEKA U PROMET

3. ROK VALJANOSTI

EXP

4. BROJ SERIJE

Lot

5. DRUGO

s.c.
50 mg/1,0 ml

PODACI KOJE MORA NAJMANJE SADRŽAVATI MALO UNUTARNJE PAKIRANJE

TEKST NA NALJEPNICI NAPUNJENE ŠTRCALJKE – NAPUNJENA ŠTRCALJKA OD 50 MG

1. NAZIV LIJEKA I PUT(EVI) PRIMJENE LIJEKA

Erelzi 50 mg injekcija
etanercept
s.c.

2. NAČIN PRIMJENE LIJEKA

3. ROK VALJANOSTI

EXP

4. BROJ SERIJE

Lot

5. SADRŽAJ PO TEŽINI, VOLUMENU ILI DOZNOJ JEDINICI LIJEKA

6. DRUGO

PODACI KOJI SE MORAJU NALAZITI NA VANJSKOM PAKIRANJU**KUTIJA JEDINIČNOG PAKIRANJA – NAPUNJENA BRIZGALICA OD 50 MG****1. NAZIV LIJEKA**

Erelzi 50 mg otopina za injekciju u napunjenoj brizgalici
etanercept (etanerceptum)

2. NAVOĐENJE DJELATNE(IH) TVARI

Jedna napunjena brizgalica sadrži 50 mg etanercepta.

3. POPIS POMOĆNIH TVARI

Drugi sastojci su:
bezvodna citratna kiselina, natrijev citrat dihidrat, natrijev klorid, saharoza, L-lizinklorid, natrijev hidroksid, kloridna kiselina i voda za injekcije.

4. FARMACEUTSKI OBLIK I SADRŽAJ

Otopina za injekciju

1 napunjena brizgalica (SensoReady)

2 napunjene brizgalice (SensoReady)

4 napunjene brizgalice (SensoReady)

5. NAČIN I PUT(EVI) PRIMJENE LIJEKA

Prije uporabe pročitajte uputu o lijeku.
Jednokratna primjena.
Supkutana primjena.

6. POSEBNO UPOZORENJE O ČUVANJU LIJEKA IZVAN POGLEDA I DOHVATA DJECE

Čuvati izvan pogleda i dohvata djece.

7. DRUGO(A) POSEBNO(A) UPOZORENJE(A), AKO JE POTREBNO**8. ROK VALJANOSTI**

EXP

9. POSEBNE MJERE ČUVANJA

Čuvati u hladnjaku.

Ne zamrzavati.

Napunjenu brizgalicu čuvati u vanjskom pakiranju radi zaštite od svjetlosti.

Napunjene brizgalice čuvati u vanjskom pakiranju radi zaštite od svjetlosti.

Za detalje o uvjetima čuvanja pogledajte uputu o lijeku.

10. POSEBNE MJERE ZA ZBRINJAVANJE NEISKORIŠTENOG LIJEKA ILI OTPADNIH MATERIJALA KOJI POTJEČU OD LIJEKA, AKO JE POTREBNO**11. NAZIV I ADRESA NOSITELJA ODOBRENJA ZA STAVLJANJE LIJEKA U PROMET**

Sandoz GmbH
Biochemiestrasse 10
6250 Kundl
Austrija

12. BROJ(EVI) ODOBRENJA ZA STAVLJANJE LIJEKA U PROMET

EU/1/17/1195/009 1 napunjena brizgalica

EU/1/17/1195/010 2 napunjene brizgalice

EU/1/17/1195/011 4 napunjene brizgalice

13. BROJ SERIJE

Lot

14. NAČIN IZDAVANJA LIJEKA**15. UPUTE ZA UPORABU****16. PODACI NA BRAILLEOVOM PISMU**

Erelzi 50 mg

17. JEDINSTVENI IDENTIFIKATOR – 2D BARKOD

Sadrži 2D barkod s jedinstvenim identifikatorom.

18. JEDINSTVENI IDENTIFIKATOR – PODACI ČITLJIVI LJUDSKIM OKOM
--

PC
SN
NN

PODACI KOJI SE MORAJU NALAZITI NA VANJSKOM PAKIRANJU**VANJSKA KUTIJA VIŠESTRUKOG PAKIRANJA (UKLJUČUJUĆI PLAVI OKVIR) –
NAPUNJENA BRIZGALICA OD 50 MG****1. NAZIV LIJEKA**

Erelzi 50 mg otopina za injekciju u napunjenoj brizgalici
etanercept (etanerceptum)

2. NAVOĐENJE DJELATNE(IH) TVARI

Jedna napunjena brizgalica sadrži 50 mg etanercepta.

3. POPIS POMOĆNIH TVARI

Drugi sastojci su:
bezvodna citratna kiselina, natrijev citrat dihidrat, natrijev klorid, saharoza, L-lizinklorid, natrijev
hidroksid, kloridna kiselina i voda za injekcije.

4. FARMACEUTSKI OBLIK I SADRŽAJ

Otopina za injekciju

Višestruko pakiranje: 12 (3 pakiranja po 4) napunjenih brizgalica (SensReady).

5. NAČIN I PUT(EVI) PRIMJENE LIJEKA

Prije uporabe pročitajte uputu o lijeku.
Jednokratna primjena.
Supkutana primjena.

**6. POSEBNO UPOZORENJE O ČUVANJU LIJEKA IZVAN POGLEDA I DOHVATA
DJECE**

Čuvati izvan pogleda i dohvata djece.

7. DRUGO(A) POSEBNO(A) UPOZORENJE(A), AKO JE POTREBNO**8. ROK VALJANOSTI**

EXP

9. POSEBNE MJERE ČUVANJA

Čuvati u hladnjaku.

Ne zamrzavati.

Napunjene brizgalice čuvati u vanjskom pakiranju radi zaštite od svjetlosti.

Za detalje o uvjetima čuvanja pogledajte uputu o lijeku.

10. POSEBNE MJERE ZA ZBRINJAVANJE NEISKORIŠTENOG LIJEKA ILI OTPADNIH MATERIJALA KOJI POTJEČU OD LIJEKA, AKO JE POTREBNO**11. NAZIV I ADRESA NOSITELJA ODOBRENJA ZA STAVLJANJE LIJEKA U PROMET**

Sandoz GmbH
Biochemiestrasse 10
6250 Kundl
Austrija

12. BROJ(EVI) ODOBRENJA ZA STAVLJANJE LIJEKA U PROMET

EU/1/17/1195/012 12 napunjenih brizgalica

13. BROJ SERIJE

Lot

14. NAČIN IZDAVANJA LIJEKA**15. UPUTE ZA UPORABU****16. PODACI NA BRAILLEOVOM PISMU**

Erelzi 50 mg

17. JEDINSTVENI IDENTIFIKATOR – 2D BARKOD

Sadrži 2D barkod s jedinstvenim identifikatorom.

18. JEDINSTVENI IDENTIFIKATOR – PODACI ČITLJIVI LJUDSKIM OKOM

PC
SN
NN

PODACI KOJI SE MORAJU NALAZITI NA VANJSKOM PAKIRANJU**UNUTARNJA KUTIJA VIŠESTRUKOG PAKIRANJA (BEZ PLAVOG OKVIRA) –
NAPUNJENA BRIZGALICA OD 50 MG****1. NAZIV LIJEKA**

Erelzi 50 mg otopina za injekciju u napunjenoj brizgalici
etanercept (etanerceptum)

2. NAVOĐENJE DJELATNE(IH) TVARI

Jedna napunjena brizgalica sadrži 50 mg etanercepta.

3. POPIS POMOĆNIH TVARI

Drugi sastojci su:
bezvodna citratna kiselina, natrijev citrat dihidrat, natrijev klorid, saharoza, L-lizinklorid, natrijev
hidroksid, kloridna kiselina i voda za injekcije.

4. FARMACEUTSKI OBLIK I SADRŽAJ**Otopina za injekciju**

4 napunjene brizgalice (SensReady). Sastavni dio višestrukog pakiranja, ne može se pojedinačno
prodati.

5. NAČIN I PUT(EVI) PRIMJENE LIJEKA

Prije uporabe pročitajte uputu o lijeku.
Jednokratna primjena.
Supkutana primjena.

**6. POSEBNO UPOZORENJE O ČUVANJU LIJEKA IZVAN POGLEDA I DOHVATA
DJECE**

Čuvati izvan pogleda i dohvata djece.

7. DRUGO(A) POSEBNO(A) UPOZORENJE(A), AKO JE POTREBNO**8. ROK VALJANOSTI**

EXP

9. POSEBNE MJERE ČUVANJA

Čuvati u hladnjaku.

Ne zamrzavati.

Napunjene brizgalice čuvati u vanjskom pakiranju radi zaštite od svjetlosti.

Za detalje o uvjetima čuvanja pogledajte uputu o lijeku.

10. POSEBNE MJERE ZA ZBRINJAVANJE NEISKORIŠTENOG LIJEKA ILI OTPADNIH MATERIJALA KOJI POTJEČU OD LIJEKA, AKO JE POTREBNO**11. NAZIV I ADRESA NOSITELJA ODOBRENJA ZA STAVLJANJE LIJEKA U PROMET**

Sandoz GmbH
Biochemiestrasse 10
6250 Kundl
Austrija

12. BROJ(EVI) ODOBRENJA ZA STAVLJANJE LIJEKA U PROMET

EU/1/17/1195/012 12 napunjenih brizgalica

13. BROJ SERIJE

Lot

14. NAČIN IZDAVANJA LIJEKA**15. UPUTE ZA UPORABU****16. PODACI NA BRAILLEOVOM PISMU**

Erelzi 50 mg

17. JEDINSTVENI IDENTIFIKATOR – 2D BARKOD

Nije primjenjivo.

18. JEDINSTVENI IDENTIFIKATOR – PODACI ČITLJIVI LJUDSKIM OKOM

Nije primjenjivo.

PODACI KOJE MORA NAJMANJE SADRŽAVATI MALO UNUTARNJE PAKIRANJE

TEKST NA NALJEPNICI NAPUNJENE BRIZGALICE - NAPUNJENA BRIZGALICA OD 50 MG

1. NAZIV LIJEKA I PUT(EVI) PRIMJENE LIJEKA

Erelzi 50 mg injekcija
etanercept
s.c.

2. NAČIN PRIMJENE LIJEKA

3. ROK VALJANOSTI

EXP

4. BROJ SERIJE

Lot

5. SADRŽAJ PO TEŽINI, VOLUMENU ILI DOZNOJ JEDINICI LIJEKA

50 mg/1,0 ml

6. DRUGO

B. UPUTA O LIJEKU

Uputa o lijeku: Informacije za korisnika

Erelzi 25 mg otopina za injekciju u napunjenoj štrcaljki Erelzi 50 mg otopina za injekciju u napunjenoj štrcaljki etanercept (etanerceptum)

Pažljivo pročitajte cijelu uputu prije nego počnete primjenjivati ovaj lijek jer sadrži Vama važne podatke.

- Sačuvajte ovu uputu. Možda ćete je trebati ponovo pročitati.
- Vaš liječnik će Vam također uručiti Karticu za bolesnika koja sadrži važne informacije o sigurnosti o kojima morate voditi računa prije i za vrijeme liječenja lijekom Erelzi.
- Ako imate dodatnih pitanja, obratite se liječniku, ljekarniku ili medicinskoj sestri.
- Ovaj je lijek propisan samo Vama ili djetetu za koje skrbite. Nemojte ga davati drugima. Može im naškoditi, čak i ako su njihovi znakovi bolesti jednaki Vašima ili djeteta za koje skrbite.
- Ako primijetite bilo koju nuspojavu, potrebno je obavijestiti liječnika ili ljekarnika. To uključuje i svaku moguću nuspojavu koja nije navedena u ovoj uputi. Pogledajte dio 4.

Što se nalazi u ovoj uputi

1. Što je Erelzi i za što se koristi
2. Što morate znati prije nego počnete primjenjivati Erelzi
3. Kako primjenjivati Erelzi
4. Moguće nuspojave
5. Kako čuvati Erelzi
6. Sadržaj pakiranja i druge informacije
7. Upute za primjenu napunjene štrcaljke Erelzi

1. Što je Erelzi i za što se koristi

Erelzi je lijek napravljen od dva ljudska proteina. Koči aktivnost jednog proteina koji u tijelu koji uzrokuje upalu. Erelzi smanjuje upalu povezanu s određenim bolestima.

U odraslih (u dobi od 18 ili više godina) Erelzi se može primijeniti za liječenje umjerenog ili teškog **reumatoidnog artritisa**, **psorijatičnog artritisa**, teškog **aksijalnog spondiloartritisa** uključujući **ankilozantni spondilitis** i umjerene ili teške **psorijaze** – u svakom od tih slučajeva, obično kada ostali široko primjenjivani načini liječenja nisu djelovali dovoljno dobro ili su za Vas neprikladni.

Pri liječenju **reumatoidnog artritisa** Erelzi se obično primjenjuje u kombinaciji s metotreksatom, ali može se primjenjivati i kao jedini lijek, ako liječenje metotreksatom za Vas nije prikladno. Bilo da se Erelzi primjenjuje sam ili u kombinaciji s metotreksatom, Erelzi može usporiti razvoj oštećenja na Vašim zglobovima uzrokovanih reumatoidnim artritismom i poboljšati Vašu sposobnost obavljanja uobičajenih dnevnih aktivnosti.

U bolesnika s **psorijatičnim artritismom** koji zahvaća više zglobova Erelzi može poboljšati sposobnost obavljanja uobičajenih dnevnih aktivnosti.

Erelzi može usporiti napredovanje strukturnog oštećenja zglobova koje uzrokuje bolest u bolesnika s **više simetrično bolnih ili otečenih zglobova** (npr. šake, zapešća i stopala).

Erelzi se propisuje i za liječenje sljedećih bolesti u djece i adolescenata:

- Kod sljedećih oblika juvenilnog idiopatskog artritisa kad liječenje metotreksatom nije dovoljno dobro djelovalo ili nije bilo pogodno:
 - Poliartikularni artritis (s pozitivnim ili negativnim reumatoidnim faktorom) i produljeni oligoartritis u bolesnika od navršene 2 godine života i tjelesne težine 62,5 kg ili više.
 - Psorijatični artritis u bolesnika od navršenih 12 godina života i tjelesne težine 62,5 kg ili više.

- Artritis povezan s entezitisom u bolesnika od navršених 12 godina života i tjelesne težine 62,5 kg ili više, kad drugi široko primjenjivani načini liječenja nisu djelovali dovoljno dobro ili za njih nisu bili prikladni.
- Teška psorijaza u bolesnika u dobi od navršених 6 godina života i tjelesne težine 62,5 kg ili više, koji nisu prikladno odgovorili na (ili ne podnose) fototerapiju ili druge sistemske terapije.

2. Što morate znati prije nego počnete primjenjivati Erelzi

Nemojte primjenjivati Erelzi

- ako ste Vi ili dijete za koje skrbite **alergični na etanercept** ili neki drugi **sastojak** lijeka **Erelzi** (naveden u dijelu 6). Ako Vi ili dijete osjetite simptome alergijske reakcije kao što su stezanje u prsištu, piskanje pri disanju, omaglica ili osip, nemojte više ubrizgavati Erelzi i odmah se obratite svom liječniku.
- ako Vi ili dijete imate ili postoji opasnost od razvoja **ozbiljne infekcije krvi** zvane sepsa. Ako niste sigurni, molimo obratite se svom liječniku.
- ako Vi ili dijete imate **bilo kakvu infekciju**. Ako niste sigurni, molimo obratite se liječniku.

Upozorenja i mjere opreza

Obratite se svom liječniku prije nego primijenite lijek Erelzi.

- **Alergijske reakcije:** ako Vi ili dijete osjetite simptome alergijske reakcije kao što su stezanje u prsištu, piskanje pri disanju, omaglica ili osip, nemojte više ubrizgavati Erelzi i odmah se obratite svom liječniku.
- **Infekcije/operacija:** ako Vi ili dijete razvijete novu infekciju ili u slučaju da morate na veliku operaciju, Vaš liječnik će možda htjeti nadgledati liječenje lijekom Erelzi.
- **Infekcije/šećerna bolest:** obavijestite svog liječnika ako ste Vi ili dijete nedavno imali infekciju koja se vraćala ili bolujete od šećerne bolesti ili drugih poremećaja koji povećavaju sklonost prema infekcijama.
- **Infekcije/praćenje:** obavijestite svog liječnika o svim nedavnim putovanjima izvan Europe. Ako Vi ili dijete dobijete simptome infekcije poput vrućice, zimice ili kašlja, odmah o tome obavijestite svog liječnika. Vaš liječnik može odlučiti da Vas ili dijete nastavi pratiti s obzirom na prisutnost infekcije nakon što ste Vi ili dijete prestali uzimati Erelzi.
- **Tuberkuloza:** budući da su u bolesnika koji su liječeni lijekom Erelzi opisani slučajevi tuberkuloze, liječnik će provjeriti postoje li znakovi ili simptomi tuberkuloze prije nego što počnete terapiju lijekom Erelzi. To može uključivati uzimanje temeljite anamneze, rendgensko snimanje srca i pluća te tuberkulinski test. Provođenje ovih pregleda treba zabilježiti na Kartici za bolesnika. Vrlo je važno da napomenete liječniku ako ste Vi ili dijete ikada imali tuberkulozu ili ste bili u bliskom dodiru s osobom koja je imala tuberkulozu. Ako se za vrijeme ili nakon terapije pojave simptomi tuberkuloze (poput stalnog kašlja, gubitka tjelesne težine, malaksalosti, blago povišene temperature) ili bilo koje druge infekcije, odmah obavijestite liječnika.
- **Hepatitis B:** obavijestite svog liječnika ako Vi ili dijete imate ili ste ikad imali hepatitis B. Nužno je da Vaš liječnik provede testiranje na prisutnost infekcije hepatitisom B prije nego Vi ili dijete započnete liječenje lijekom Erelzi. Liječenje lijekom Erelzi može reaktivirati hepatitis B u bolesnika koji su prethodno bili zaraženi virusom hepatitisa B. Ako se to dogodi, morate prestati uzimati Erelzi.
- **Hepatitis C:** obavijestite liječnika ako Vi ili dijete imate hepatitis C. Vaš će liječnik možda htjeti pratiti liječenje lijekom Erelzi u slučaju mogućeg pogoršanja infekcije.
- **Poremećaji krvne slike:** ako Vi ili dijete imate bilo koji od sljedećih simptoma, odmah potražite liječnički savjet: stalno povišenu tjelesnu temperaturu, grlobolju, krvne podljeve, krvarenje ili bljedilo. Ovi simptomi mogu upućivati na moguće životno opasne poremećaje krvi koji zahtijevaju prekid liječenja lijekom Erelzi.

- **Poremećaji živčanog sustava i oka:** obavijestite svog liječnika ako Vi ili dijete bolujete od multiple skleroze, optičkog neuritisa (upala vidnog živca) ili transverznog mijelitisa (oblik upale kralježnične moždine). Liječnik će odrediti je li liječenje lijekom Erelzi primjereno za Vas.
- **Kongestivno zatajenje srca:** obavijestite svog liječnika ako ste Vi ili dijete imali kongestivno zatajenje srca, jer je u tom slučaju potreban oprez prilikom primjene lijeka Erelzi.
- **Rak:** prije nego započnete liječenje lijekom Erelzi obavijestite svog liječnika ako imate ili ste ikad imali limfom (vrsta raka krvi) ili bilo koji drugi rak.
Bolesnici s teškim reumatoidnim artritisom, koji boluju dulje vrijeme, mogu imati veći rizik razvoja limfoma od prosjeka.
Djeca i odrasli liječeni lijekom Erelzi mogu imati povećani rizik razvoja limfoma ili nekog drugog raka.
U neke djece i adolescenata koji su liječeni lijekom Erelzi ili nekim drugim lijekom s istim mehanizmom djelovanja zabilježeni su slučajevi određenih vrsta raka, uključujući neuobičajene vrste, od kojih su neki imali smrtni ishod.
Neki od bolesnika koji su primali Erelzi razvili su rak kože. Recite svom liječniku ako Vi ili dijete primijetite bilo kakve promjene u izgledu kože ili izrasline na koži.
- **Vodene kozice:** obavijestite svog liječnika ako ste Vi ili dijete bili izloženi vodenim kozicama za vrijeme primjene lijeka Erelzi. Liječnik će odlučiti treba li poduzeti preventivno liječenje vodenih kozica.
- **Alkoholizam:** Erelzi se ne smije primjenjivati za liječenje hepatitisa povezanog s pretjeranom konzumacijom alkohola. Recite svom liječniku ako Vi ili dijete o kojem skrbite imate u anamnezi alkoholizam.
- **Wegenerova granulomatoza:** Erelzi se ne preporučuje za liječenje Wegenerove granulomatoze, rijetke upalne bolesti. Ako Vi ili dijete o kojem skrbite ima Wegenerovu granulomatozu, razgovarajte sa svojim liječnikom.
- **Antidiabetici:** recite svom liječniku ako Vi ili dijete bolujete od šećerne bolesti ili uzimate lijekove za liječenje šećerne bolesti. Liječnik može odlučiti trebate li Vi ili dijete za vrijeme liječenja lijekom Erelzi uzimati manju količinu antidiabetičkog lijeka.

Djeca i adolescenti

Erelzi nije indiciran za primjenu u djece i adolescenata tjelesne težine manje od 62,5 kg.

- **Cijepljenje:** ako je moguće, u djece bi trebalo obaviti cijepljenje prema trenutno važećem kalendaru cijepljenja, prije nego se započne liječenje lijekom Erelzi. Neka cjepiva, kao oralno cjepivo protiv poliomijelitisa, ne bi se trebala davati za vrijeme liječenja lijekom Erelzi. Prije nego Vi ili dijete primite bilo koje cjepivo, molimo posavjetujte se sa svojim liječnikom.

Erelzi se obično ne bi smio primjenjivati u djece s poliartritisom ili produljenim oligoartritisom mlađe od 2 godine ili tjelesne težine manje od 62,5 kg, kao ni u djece s artritisom povezanim s entezitisom ili psorijatičnim artritisom mlađe od 12 godina ili tjelesne težine manje od 62,5 kg niti u djece s psorijazom mlađe od 6 godina ili tjelesne težine manje od 62,5 kg.

Drugi lijekovi i Erelzi

Obavijestite svog liječnika ili ljekarnika ako Vi ili dijete uzimate, nedavno ste uzeli ili biste mogli uzeti bilo koje druge lijekove (uključujući anakinru, abatacept ili sulfasalazin), čak i one koje nije propisao liječnik.

Ni Vi ni dijete **ne** biste smjeli primjenjivati Erelzi s lijekovima koji sadrže anakinru ili abatacept kao djelatnu tvar.

Trudnoća i dojenje

Erelzi se tijekom trudnoće smije primjenjivati samo ako je to posve neophodno. Ako ste trudni, mislite da biste mogli biti trudni ili planirate imati dijete, obratite se svom liječniku za savjet.

Ako primite Erelzi tijekom trudnoće, Vaše dijete može imati veći rizik za dobivanje infekcije. Nadalje, jedno ispitivanje je zabilježilo više urođenih mana u slučaju kada je majka tijekom trudnoće primila etanercept u usporedbi s majkama koje nisu primile etanercept ili druge slične lijekove (antagoniste TNF-a), iako nije zabilježeno o kojem se tipu prijavljenih urođenih mana radi. Drugo ispitivanje nije zabilježilo povećani rizik od urođenih mana kada je majka primala etanercept tijekom trudnoće. Vaš liječnik će Vam pomoći odlučiti nadmašuju li koristi liječenja mogući rizik za Vaše dijete.

Obratite se svom liječniku ako želite dobiti tijekom liječenja lijekom Erelzi. Važno je da prije cijepljenja djeteta obavijestite pedijatra i druge zdravstvene radnike o uporabi lijeka Erelzi tijekom trudnoće i dojenja.

Upravljanje vozilima i strojevima

Ne očekuje se da će primjena lijeka Erelzi utjecati na sposobnost upravljanja vozilima ili strojevima.

Erelzi sadrži natrij

Ovaj lijek sadrži manje od 1 mmol (23 mg) natrija po 25 mg ili 50 mg, tj. zanemarive količine natrija.

3. Kako primjenjivati Erelzi

Uvijek primijenite ovaj lijek točno onako kako Vam je rekao liječnik. Provjerite s liječnikom ili ljekarnikom ako niste sigurni.

Ako mislite da je djelovanje lijeka Erelzi prejako ili preslabo, obratite se svom liječniku ili ljekarniku.

Erelzi je dostupan u jačini od 25 mg i jačini od 50 mg.

Primjena u odraslih bolesnika (u dobi od 18 ili više godina)

Reumatoidni artritis, psorijatični artritis i aksijalni spondiloartritis uključujući ankilozantni spondilitis

Uobičajena doza je 25 mg primijenjeno dva puta tjedno ili 50 mg primijenjeno jednom tjedno injekcijom pod kožu. Međutim, liječnik može odrediti drukčiju učestalost primjene lijeka Erelzi.

Plak psorijaza

Uobičajena doza je 25 mg dva puta tjedno ili 50 mg jednom tjedno.

Alternativno, 50 mg može biti primjenjivano dva puta tjedno 12 tjedana iza čega slijedi 25 mg dva puta tjedno ili 50 mg jednom tjedno.

Na temelju Vašeg odgovora na liječenje liječnik će odlučiti koliko dugo trebate primjenjivati Erelzi i je li potrebno ponoviti liječenje. Ako Erelzi nema učinka na Vašu bolest ni nakon 12 tjedana, liječnik Vam može reći da prestanete uzimati ovaj lijek.

Primjena u djece i adolescenata

Odgovarajuća doza i učestalost doziranja za dijete ili adolescenta ovisi o tjelesnoj težini i bolesti. Liječnik će odrediti potrebnu dozu za dijete i propisati odgovarajuću jačinu etanercepta. Pedijatrijskim bolesnicima tjelesne težine 62,5 kg ili više može se davati doza od 25 mg dva puta tjedno ili 50 mg jednom tjedno pomoću napunjene štrcaljke s fiksnom dozom ili napunjene brizgalice s fiksnom dozom.

Dostupni su drugi lijekovi koji sadrže etanercept s jačinom prikladnom za primjenu u djece.

Za poliartrikularni artritis ili produljeni oligoartritis u bolesnika u dobi od navršene 2 godine i tjelesne težine 62,5 kg ili više ili artritis povezan s entezitisom ili psorijatični artritis u bolesnika u dobi od navršanih 12 godina i tjelesne težine 62,5 kg ili više, uobičajena doza je 25 mg primijenjena dva puta tjedno ili 50 mg primijenjena jednom tjedno.

Za psorijazu u bolesnika u dobi od navršanih 6 godina i tjelesne težine 62,5 kg ili više, uobičajena doza je 50 mg i treba je primijeniti jednom tjedno. Ako Erelzi ne utječe na stanje djeteta nakon 12 tjedana terapije, Vaš će Vam liječnik možda reći da prestanete primjenjivati ovaj lijek.

Liječnik će Vam dati detaljne upute za pripremu i određivanje odgovarajuće doze.

Način i put primjene

Erelzi se daje injekcijom pod kožu (supkutanom injekcijom).

Detaljne upute kako ubrizgati Erelzi nalaze se u dijelu 7., Upute za primjenu napunjene štrcaljke Erelzi“.

Nemojte miješati otopinu Erelza niti s jednim drugim lijekom.

Radi lakšeg pamćenja, može Vam pomoći vođenje dnevnika i bilježenje dana kada trebate primijeniti Erelzi.

Ako primijenite više lijeka Erelzi nego što ste trebali

Ako ste primijenili više lijeka Erelzi nego što ste trebali (bilo da ste primijenili odjednom previše ili ste ga primjenjivali prečesto), **odmah se savjetujte s liječnikom ili ljekarnikom**. Uvijek sa sobom ponesite kutiju lijeka, čak i ako je prazna.

Ako ste zaboravili primijeniti Erelzi

Ako zaboravite primijeniti dozu, trebate je primijeniti čim se sjetite, osim u slučaju kad je sljedeća predviđena doza sljedeći dan, u tom slučaju trebate preskočiti propuštenu dozu. Nakon toga nastavite s primjenom lijeka Erelzi uobičajenim danima. Ako se ne sjetite sve do dana kada je na redu sljedeća doza, nemojte primijeniti dvostruku dozu (dvije doze u jednom danu) kako biste nadoknadili zaboravljenu dozu.

Ako prestanete primjenjivati Erelzi

Nakon prestanka primjene lijeka Erelzi simptomi Vam se mogu vratiti.

U slučaju bilo kakvih pitanja u vezi s primjenom ovog lijeka, obratite se liječniku ili ljekarniku.

4. Moguće nuspojave

Kao i svi lijekovi, ovaj lijek može uzrokovati nuspojave iako se one neće javiti kod svakoga.

Alergijske reakcije

Ako se pojavi bilo što od sljedećeg, prestanite s ubrizgavanjem lijeka Erelzi. **Odmah obavijestite svog liječnika ili otiđite na odjel hitne pomoći najbliže bolnice.**

- Tegobe s gutanjem ili disanjem,
- Oticanje lica, grla, šaka ili stopala.
- Osjećaj nervoze ili tjeskobe, osjećaj pulsiranja, pojava iznenadnog crvenila kože ili/i osjećaja topline

- Izražen osip, svrbež ili koprivnjača (izdignute mrlje crvene ili blijede kože koje često svrbe)

Ozbiljne alergijske reakcije su rijetke. Međutim, bilo koji od gore navedenih simptoma može upućivati na alergijsku reakciju na Erelzi, stoga je potrebno odmah zatražiti liječničku pomoć.

Ozbiljne nuspojave

Ako primijetite bilo koji od slijedećih znakova, možda ćete Vi ili dijete trebati hitnu medicinsku pomoć.

- Znakovi **ozbiljne infekcije**, kao što su visoka temperatura koja može biti praćena kašljem, nedostatkom zraka, zimicom, slabošću ili toplim, crvenim, osjetljivim, bolnim područjem na koži ili zglobovima.
- Znakovi **poremećaja krvi**, kao što su krvarenje, modrice ili bljedilo.
- Znakovi **poremećaja živaca**, kao što su utrnulost ili bockanje, poremećaji vida, bol u oku, pojava slabosti ruke ili noge.
- Znakovi zatajivanja srca ili **pogoršanja zatajenja srca**, kao što su umor ili nedostatak zraka prilikom aktivnosti, oticanje gležnjeva, osjećaj punoće **u vratu ili trbuhu**, nedostatak zraka ili kašalj tijekom noći, modra boja noktiju ili usana.
- **Znakovi raka**: rak može zahvatiti bilo koji dio tijela uključujući kožu i krv, a mogući znakovi ovise o vrsti i lokaciji raka. Ti znakovi mogu uključivati gubitak na tjelesnoj težini, vrućicu, oteklinu (sa ili bez boli), uporan kašalj, prisutnost kvržica ili izraslina na koži
- Znakovi **autoimune reakcije** (kada se stvaraju protutijela koja mogu oštetiti normalno tkivo u tijelu) kao što su bol, svrbež, slabost i poremećeno disanje, razmišljanje, osjet ili vid
- Znakovi lupusa ili sindroma nalik lupusu, kao što su promjene tjelesne težine, uporan kašalj, vrućica, bol u zglobovima ili mišićima ili umor
- Znakovi **upale krvnih žila**, kao što su bol, vrućica, crvenilo ili toplina na koži ili svrbež.

Ovo su rijetke ili manje česte nuspojave, ali su ozbiljna stanja (neka od njih ponekad mogu imati smrtni ishod). Ako se pojave ovi znakovi, hitno se javite liječniku ili otidite na odjel hitne pomoći u najbližoj bolnici.

Poznate nuspojave lijeka Erelzi uključuju sljedeće i prikazane su slijedom prema sve manjoj učestalosti:

- **Vrlo često (mogu se javiti u više od 1 na 10 osoba)**
Infekcije (uključujući prehlade, upalu sinusa, bronhitis, infekcije mokraćnih putova i infekcije kože); reakcije na mjestu primjene lijeka (uključujući krvarenje, modrice, crvenilo, svrbež, bol i oticanje) (nakon prvog mjeseca liječenja više se ne pojavljuju tako često; u nekih bolesnika pojavila se reakcija na mjestu nedavne primjene injekcije); i glavobolja.
- **Često (mogu se javiti u manje od 1 na 10 osoba)**
Alergijske reakcije, vrućica, osip, svrbež, nastanak protutijela na vlastito tkivo (autoprotutijela).
- **Manje često (mogu se javiti u manje od 1 na 100 osoba)**
Ozbiljne infekcije (uključujući upalu pluća, infekciju dubokih slojeva kože, infekciju zglobova, infekciju krvi i infekcije na različitim mjestima); pogoršanje kongestivnog zatajenja srca; smanjenje broja crvenih krvnih stanica; smanjenje broja bijelih krvnih stanica; smanjen broj neutrofila (vrsta bijelih krvnih stanica); nizak broj krvnih pločica; rak kože (osim melanoma); ograničeno oticanje kože (angioedem); koprivnjača (izdignute mrlje crvene ili blijede kože koje često svrbe); upala oka; psorijaza (novonastala ili pogoršanje postojeće); upala krvnih žila koja zahvaća više organa; povišene vrijednosti jetrenih enzima u krvi (u bolesnika koji ujedno primaju i terapiju metotreksatom učestalost povišenih jetrenih enzima u krvi je česta); grčevi i bol u trbuhu, proljev, gubitak težine ili krv u stolici (znakovi problema s crijevima).

- **Rijetko (mogu se javiti u manje od 1 na 1000 osoba)**
Ozbiljne alergijske reakcije (uključujući izraženo lokalizirano oticanje kože i piskanje pri disanju); limfomi (vrsta raka krvi); leukemija (rak koji zahvaća krv i koštanu srž); melanom (vrsta raka kože); istodobno smanjenje broja krvnih pločica, crvenih i bijeli krvnih stanica; poremećaji živčanog sustava (s jakom mišićnom slabošću i znakovima i simptomima sličnim onima u multiploj sklerozi ili upala vidnog živca ili leđne moždine); tuberkuloza; novi nastupi kongestivnog zatajenja srca; napadaji; lupus ili sindrom nalik lupusu (simptomi mogu uključivati osip produljenog trajanja, vrućicu, bol u zglobovima i umor); osip kože koji može dovesti do teške pojave mjehura i guljenja kože; lihenoidne reakcije (crveno-ljubičasti kožni osip sa svrbežom i/ili bijelo-sive crte slične nitima na sluznici); upala jetre izazvana reakcijom vlastitog imunološkog sustava (autoimuni hepatitis; u bolesnika koji ujedno primaju i terapiju metotreksatom učestalost je manje česta), poremećaji imunološkog sustava koji mogu zahvatiti pluća, kožu i limfne čvorove (sarkoidoza); upala ili ožiljkasto zacjeljivanje pluća (u bolesnika koji ujedno primaju i terapiju metotreksatom učestalost upale ili ožiljkastog zacjeljivanja pluća je manje česta); oštećenje sićušnih filtara u Vašim bubrezima koje dovodi do slabe funkcije bubrega (glomerulonefritis).
- **Vrlo rijetko (mogu se javiti u manje od 1 na 10 000 osoba)**
Zatajenje funkcije koštane srži koja proizvodi ključne krvne stanice.
- **Nepoznato (učestalost se ne može procijeniti iz dostupnih podataka)**
Karcinom Merkelovih stanica (vrsta raka kože); Kaposijev sarkom, rijedak oblik raka povezan s infekcijom humanim herpes virusom 8. Kaposijev sarkom najčešće se očituje u obliku ljubičastih promjena (lezija) na koži; pretjerana aktivacija bijelih krvnih stanica povezana s upalom (sindrom aktivacije makrofaga); ponovna pojava hepatitisa B (infekcija jetre); pogoršanje stanja koje se naziva dermatomiozitis (upala mišića i slabost s pratećim osipom kože).

Dodatne nuspojave u djece i adolescenata

Nuspojave opažene u djece i adolescenata i njihova učestalost slične su ovima opisanima gore.

Prijavljivanje nuspojava

Ako primijetite bilo koju nuspojavu, potrebno je obavijestiti liječnika, ljekarnika ili medicinsku sestru. To uključuje i svaku moguću nuspojavu koja nije navedena u ovoj uputi. Nuspojave možete prijaviti izravno putem nacionalnog sustava za prijavu nuspojava: [navedenog u Dodatku V](#). Prijavljivanjem nuspojava možete pridonijeti u procjeni sigurnosti ovog lijeka.

5. Kako čuvati Erelzi

Lijek čuvajte izvan pogleda i dohvata djece.

Ovaj lijek se ne smije upotrijebiti nakon isteka roka valjanosti navedenog na kutiji i napunjenoj štrcaljki iza oznake „Rok valjanosti“ ili EXP. Rok valjanosti odnosi se na zadnji dan navedenog mjeseca.

Čuvati u hladnjaku (2 °C – 8 °C). Ne zamrzavati.

Napunjene štrcaljke čuvati u vanjskom pakiranju radi zaštite od svjetlosti.

Nakon što izvadite štrcaljku iz hladnjaka, **pričekajte približno 15-30 minuta kako bi otopina lijeka Erelzi u štrcaljki postigla sobnu temperaturu**. Nemojte je zagrijavati ni na koji drugi način. Tada se preporučuje odmah primijeniti Erelzi.

Erelzi se može čuvati izvan hladnjaka na temperaturi do najviše 25 °C jednokratno do najdulje četiri tjedna poslije čega ga se ne smije staviti ponovo u hladnjak. Erelzi treba baciti ako se ne upotrijebi u roku od četiri tjedna nakon što je izvađen iz hladnjaka. Preporučuje se zabilježiti datum kada je Erelzi izvađen iz hladnjaka i datum nakon kojega Erelzi treba baciti (do 4 tjedna od vađenja iz hladnjaka).

Pregledajte vizualno otopinu u štrcaljki. Trebala bi biti bistra ili blago opalescentna, bezbojna do blijedožuta i može sadržavati bijele ili gotovo prozirne čestice proteina. Ovakav izgled je normalan za Erelzi. Nemojte koristiti otopinu ako je obojena, zamućena ili sadrži čestice drugačije od opisanih. Ako ste zabrinuti zbog izgleda otopine, obratite se ljekarniku za pomoć.

Nikada nemojte nikakve lijekove baciti u otpadne vode ili kućni otpad. Pitajte svog ljekarnika kako baciti lijekove koje više ne koristite. Ove će mjere pomoći u očuvanju okoliša.

6. Sadržaj pakiranja i druge informacije

Što Erelzi sadrži

Djelatna tvar je etanercept. Jedna napunjena štrcaljka sadrži 25 mg etanercepta ili 50 mg etanercepta.

Drugi sastojci su bezvodna citratna kiselina, natrijev citrat dihidrat, natrijev klorid, saharoza, L-lizinklorid, natrijev hidroksid, kloridna kiselina i voda za injekcije.

Kako Erelzi izgleda i sadržaj pakiranja

Erelzi je dostupan kao napunjena štrcaljka koja sadrži bistru ili blago opalescentnu, bezbojnu do blijedožutu otopinu za injekciju (injekciju). Napunjena štrcaljka izrađena je od stakla tipa I s gumenim čepom klipa (bromobutilna guma), potisnim klipom, pričvršćenom iglom od nehrđajućeg čelika, veličine igle 29 *gauge* i poklopcem igle (termoplastični elastomer). Štrcaljke imaju automatski štitnik igle. Jedno pakiranje sadrži 1, 2 ili 4 napunjene štrcaljke sa štitnikom igle, višestruka pakiranja sadrže 12 (3 pakiranja po 4) napunjenih štrcaljki od 25 mg ili 50 mg sa štitnikom igle ili 8 (2 pakiranja po 4) ili 24 (6 pakiranja po 4) napunjenih štrcaljki od 25 mg sa štitnikom igle. Na tržištu se ne moraju nalaziti sve veličine pakiranja.

Nositelj odobrenja za stavljanje lijeka u promet

Sandoz GmbH
Biochemiestrasse 10
6250 Kundl
Austrija

Proizvođač

Sandoz GmbH Schaftanau
Biochemiestrasse 10
6336 Langkampfen
Austrija

Novartis Pharmaceutical Manufacturing GmbH
Biochemiestrasse 10
6336 Langkampfen
Austrija

Za sve informacije o ovom lijeku obratite se lokalnom predstavniku nositelja odobrenja za stavljanje lijeka u promet:

België/Belgique/Belgien

Sandoz nv/sa

Tél/Tel: +32 2 722 97 97

България

Сандоз България КЧТ

Тел.: +359 2 970 47 47

Česká republika

Sandoz s.r.o.

Tel: +420 225 775 111

Danmark/Norge/Ísland/Sverige

Sandoz A/S

Tlf/Sími/Tel: +45 63 95 10 00

Deutschland

Hexal AG

Tel: +49 8024 908 0

Eesti

Sandoz d.d. Eesti filiaal

Tel: +372 665 2400

Ελλάδα

SANDOZ HELLAS ΜΟΝΟΠΡΟΣΩΠΗ Α.Ε.

Τηλ: +30 216 600 5000

España

Sandoz Farmacéutica, S.A.

Tel: +34 900 456 856

France

Sandoz SAS

Tél: +33 1 49 64 48 00

Hrvatska

Sandoz d.o.o.

Tel: +385 1 23 53 111

Ireland

Rowex Ltd.

Tel: + 353 27 50077

Italia

Sandoz S.p.A.

Tel: +39 02 96541

Κύπρος

SANDOZ HELLAS ΜΟΝΟΠΡΟΣΩΠΗ Α.Ε.

Τηλ: +30 216 600 5000

Latvija

Sandoz d.d. Latvia filiāle

Tel: +371 67 892 006

Lietuva

Sandoz Pharmaceuticals d.d filialas

Tel: +370 5 2636 037

Luxembourg/Luxemburg

Sandoz nv/sa

Tél/Tel.: +32 2 722 97 97

Magyarország

Sandoz Hungária Kft.

Tel.: +36 1 430 2890

Malta

Sandoz Pharmaceuticals d.d.

Tel: +35699644126

Nederland

Sandoz B.V.

Tel: +31 36 52 41 600

Österreich

Sandoz GmbH

Tel: +43 5338 2000

Polska

Sandoz Polska Sp. z o.o.

Tel.: +48 22 209 70 00

Portugal

Sandoz Farmacêutica Lda.

Tel: +351 21 000 86 00

România

Sandoz Pharmaceuticals SRL

Tel: +40 21 407 51 60

Slovenija

Sandoz farmacevtska družba d.d.

Tel: +386 1 580 29 02

Slovenská republika

Sandoz d.d. - organizačná zložka

Tel: +421 2 48 20 0600

Suomi/Finland

Sandoz A/S

Puh/Tel: +358 10 6133 400

United Kingdom (Northern Ireland)

Sandoz GmbH

Tel: +43 5338 2000

Ova uputa je zadnji puta revidirana u

Detaljnije informacije o ovom lijeku dostupne su na internetskoj stranici Europske agencije za lijekove: <https://www.ema.europa.eu>

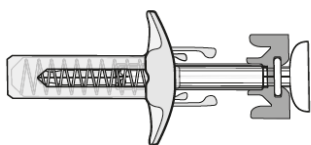
7. Upute za primjenu napunjene štrcaljke Erelzi

Pročitajte ove upute DO KRAJA prije primjene injekcije.

Važno je da si ne pokušavate sami dati injekciju dok Vas liječnik, medicinska sestra ili ljekarnik nisu tome poučili. Kutija sadrži Erelzi napunjenu(e) štrcaljku(e) pojedinačno zapakiranu(e) u plastičnom blisteru.

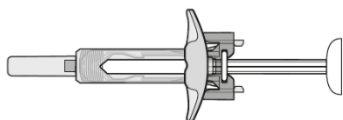
NEMOJTE KORISTITI

U ovom položaju štitnik igle je **AKTIVIRAN** – **NE KORISTITE** napunjenu štrcaljku

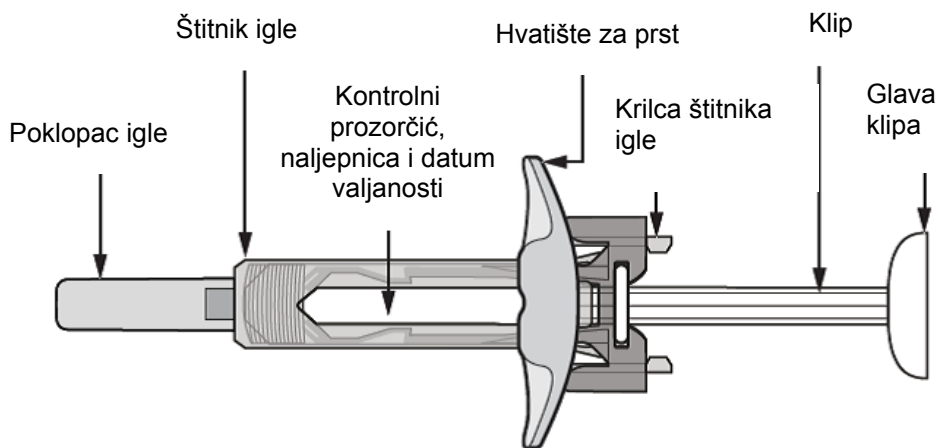


SPREMNO ZA UPORABU

U ovom položaju štitnik igle **NIJE AKTIVIRAN** i napunjena štrcaljka je spremna za uporabu



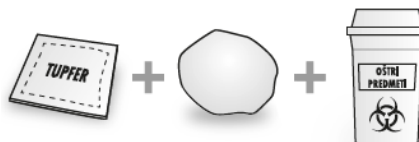
Vaša Erelzi napunjena štrcaljka sa štitnikom igle i dodanim hvatištem za prst



Nakon što je lijek ubrizgan aktivirat će se štitnik igle koji će prekriti iglu. Svrha toga je da pomogne u zaštiti od ozljeda slučajnim ubodom igle u zdravstvenih radnika, bolesnika koji si sami ubrizgavaju lijek koji im je propisao liječnik te osoba koje pomažu bolesnicima koji sami ubrizgavaju lijek.

Što Vam još treba za injekciju:

- Alkoholni tupfer
- Pamučna vata ili gaza
- Spremnik za odlaganje oštih predmeta



Važne sigurnosne informacije

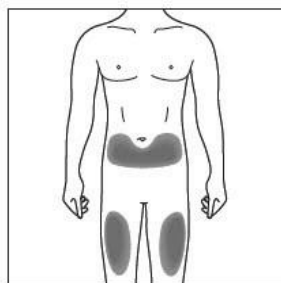
Oprez: Čuvajte štrcaljke izvan pogleda i dohvata djece.

1. Ne otvarajte kutiju dok niste spremni upotrijebiti ovaj lijek.
2. Nemojte koristiti ovaj lijek ako je folija na blisteru potrgana, budući da u tom slučaju štrcaljka možda nije sigurna za uporabu.
3. Ne tresite štrcaljku.
4. Nikada nemojte ostavljati štrcaljku negdje gdje bi je drugi mogli dirati.
5. Napunjena štrcaljka ima štitnik igle koji će se aktivirati radi pokrivanja igle nakon što je ubrizgavanje završeno. Štitnik igle pomaže u sprječavanju ozljeda slučajnim ubodom igle u svih osoba koje rukuju napunjenom štrcaljkom.
Pazite da ne dodirujete krilca štitnika igle prije uporabe. Ako ih dodirnete, štitnik igle mogao bi se prerano aktivirati.
6. Ne uklanjajte poklopac igle prije nego što je vrijeme da primijenite injekciju.
7. Štrcaljka se ne može ponovno upotrijebiti. Odložite iskorištenu štrcaljku odmah nakon uporabe u spremnik za oštre predmete.
8. Nemojte koristiti ako je štrcaljka pala na tvrdi površinu ili pala nakon uklanjanja poklopca igle.

Čuvanje Erelzi napunjene štrcaljke

1. Čuvajte ovaj lijek zatvoren u kutiji radi zaštite od svjetlosti. Čuvajte u hladnjaku na temperaturi između 2 °C do 8 °C. **NE ZAMRZAVATI.**
2. Ne zaboravite izvaditi blister iz hladnjaka i pustiti da dosegne sobnu temperaturu prije nego što je pripremite za injekciju (15-30 minuta).
3. Štrcaljka se ne smije upotrijebiti nakon isteka roka valjanosti navedenog na kutiji ili naljepnici na štrcaljki iza oznake „EXP“. Ako je rok istekao, vratite cijelo pakiranje u ljekarnu.

Mjesto primjene injekcije

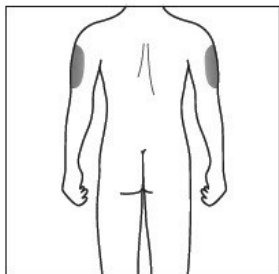


Mjesto primjene injekcije je mjesto na tijelu na kojem ćete upotrijebiti napunjenu štrcaljku.

- Preporučeno mjesto je prednji dio bedara. Možete iskoristiti i donji dio trbuha, ali **ne** područje 5 centimetara oko pupka.
- Odaberite drugo područje svaki put kad si dajete injekciju.
- Nemojte ubrizgavati lijek u područja na kojima je koža osjetljiva, s modricama, crvena, ljuskasta ili tvrda. Izbjegavajte područja s ožiljcima ili strijama.

Ako imate psorijazu, **NE** smijete izravno ubrizgati u povišena, zadebljala, crvena ili ljuskava prekrivena područja kože ili lezije („psorijatične kožne lezije“)

Ako Vam injekciju daje osoba koja Vas neguje, može se iskoristiti i gornji dio nadlaktice.

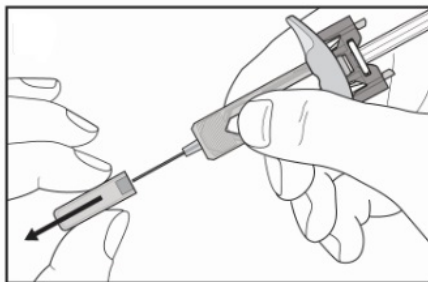


Priprema Erelzi napunjene štrcaljke

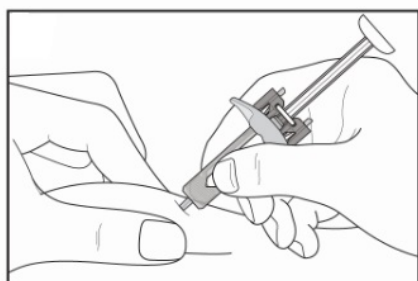
1. Uzmite blister iz hladnjaka i ostavite ga **neotvorenim** oko 15-30 minuta kako bi dosegao sobnu temperaturu.
2. Kada ste spremni upotrijebiti štrcaljku, otvorite blister i temeljito operite ruke sapunom i vodom.

3. Očistite mjesto primjene injekcije alkoholnim tupferom.
4. Izvadite štrcaljku iz blistera.
5. Pregledajte štrcaljku. Tekućina treba biti bistra ili blago opalescentna, bezbojna do blago žućkasta i može sadržavati male bijele ili gotovo prozirne čestice proteina. Ovaj izgled je normalan za Erelzi. Ne upotrebljavajte ako je tekućina zamućena, promijenjene boje ili sadrži velike nakupine, pahuljice ili obojene čestice. Ne upotrebljavajte ako je štrcaljka razbijena ili štitnik igle aktiviran. U svim tim slučajevima vratite cijelo pakiranje s lijekom u ljekarnu.

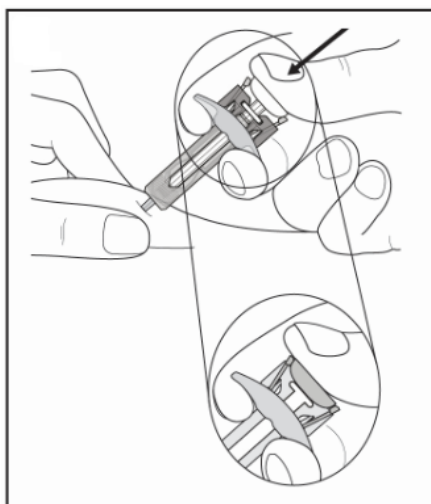
Kako se koristi Erelzi napunjena štrcaljka



Pažljivo maknite poklopac igle sa štrcaljke. Odložite poklopac igle. Možda ćete vidjeti kapljicu tekućine na vrhu igle. To je normalno.

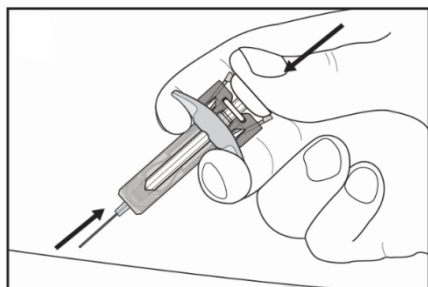


Lagano uštipnite kožu na mjestu primjene injekcije i ubodite iglu kako je prikazano. Gurnite iglu do kraja kako biste osigurali da se lijek može u cijelosti primijeniti.

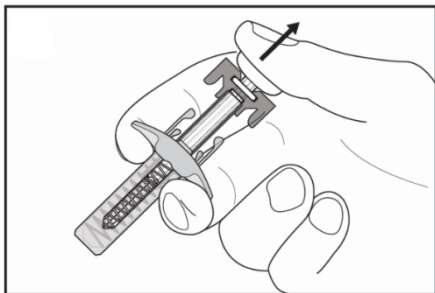


Držite hvatište za prst na štrcaljki kako je prikazano. **Polako** gurajte klip **dokle je moguće** tako da glava klipa bude u potpunosti između krilca štitnika igle.

Držite klip pritisnut do kraja dok držite štrcaljku na istom mjestu 5 sekundi.



Držite klip gurnut do kraja dok pažljivo podižete iglu s mjesta primjene injekcije.



Polako otpustite klip i pustite da štitnik igle automatski prekrije izloženu iglu. Na mjestu primjene moglo bi biti malo krvi. Možete pritisnuti pamučnu vatu ili gazu na mjesto primjene injekcije i držati je 10 sekundi. Ne trljajte mjesto primjene. Možete prekriti mjesto primjene malim flasterom ako je potrebno.

Upute za odlaganje



Odložite upotrijebljenu štrcaljku u spremnik za oštre predmete (spremnik koji se može zatvoriti i otporan je na bušenje). Radi zdravlja i sigurnosti kako Vas tako i drugih osoba, igle i upotrijebljene štrcaljke **ne smiju se nikada** ponovno koristiti.

Ako imate bilo kakvih pitanja, obratite se liječniku, medicinskoj sestri ili ljekarniku koji je upoznat s lijekom Erelzi.

Uputa o lijeku: Informacije za korisnika

Erelzi 50 mg otopina za injekciju u napunjenoj brizgalici etanercept (etanerceptum)

Pažljivo pročitajte cijelu uputu prije nego počnete primjenjivati ovaj lijek jer sadrži Vama važne podatke.

- Sačuvajte ovu uputu. Možda ćete je trebati ponovo pročitati.
- Vaš liječnik će Vam također uručiti Karticu za bolesnika koja sadrži važne informacije o sigurnosti o kojima morate voditi računa prije i za vrijeme liječenja lijekom Erelzi.
- Ako imate dodatnih pitanja, obratite se liječniku, ljekarniku ili medicinskoj sestri.
- Ovaj je lijek propisan samo Vama ili djetetu za koje skrbite. Nemojte ga davati drugima. Može im naškoditi, čak i ako su njihovi znakovi bolesti jednaki Vašima ili djeteta za koje skrbite.
- Ako primijetite bilo koju nuspojavu, potrebno je obavijestiti liječnika ili ljekarnika. To uključuje i svaku moguću nuspojavu koja nije navedena u ovoj uputi. Pogledajte dio 4.

Što se nalazi u ovoj uputi:

1. Što je Erelzi i za što se koristi
2. Što morate znati prije nego počnete primjenjivati Erelzi
3. Kako primjenjivati Erelzi
4. Moguće nuspojave
5. Kako čuvati Erelzi
6. Sadržaj pakiranja i druge informacije
7. Upute za primjenu Erelzi napunjene brizgalice

1. Što je Erelzi i za što se koristi

Erelzi je lijek napravljen od dva ljudska proteina. Koči aktivnost jednog proteina koji u tijelu uzrokuje upalu. Erelzi smanjuje upalu povezanu s određenim bolestima.

U odraslih (u dobi od 18 ili više godina) Erelzi se može primijeniti za liječenje umjerenog ili teškog **reumatoidnog artritisa**, **psorijatičnog artritisa**, teškog **aksijalnog spondiloartritisa** uključujući **ankilozantni spondilitis** i umjerene ili teške **psorijaze** – u svakom od tih slučajeva, obično kada ostali široko primjenjivani načini liječenja nisu djelovali dovoljno dobro ili su za Vas neprikladni.

Pri liječenju **reumatoidnog artritisa** Erelzi se obično primjenjuje u kombinaciji s metotreksatom, ali može se primjenjivati i kao jedini lijek, ako liječenje metotreksatom za Vas nije prikladno. Bilo da se Erelzi primjenjuje sam ili u kombinaciji s metotreksatom, Erelzi može usporiti razvoj oštećenja na Vašim zglobovima uzrokovanih reumatoidnim artritismom i poboljšati Vašu sposobnost obavljanja uobičajenih dnevnih aktivnosti.

U bolesnika s **psorijatičnim artritismom** koji zahvaća više zglobova Erelzi može poboljšati sposobnost obavljanja uobičajenih dnevnih aktivnosti.

Erelzi može usporiti napredovanje strukturnog oštećenja zglobova koje uzrokuje bolest u bolesnika s **više simetrično bolnih ili otečenih zglobova** (npr. šake, zapešća i stopala).

Erelzi se propisuje i za liječenje sljedećih bolesti u djece i adolescenata:

- Kod sljedećih oblika juvenilnog idiopatskog artritisa kad liječenje metotreksatom nije dovoljno dobro djelovalo ili nije bilo pogodno:
 - Poliartikularni artritis (s pozitivnim ili negativnim reumatoidnim faktorom) i produljeni oligoartritis u bolesnika od navršene 2 godine života i tjelesne težine 62,5 kg ili više.
 - Psorijatični artritis u bolesnika od navršenih 12 godina života i tjelesne težine 62,5 kg ili više.

- Artritis povezan s entezitisom u bolesnika od navršених 12 godina života i tjelesne težine 62,5 kg ili više kad drugi široko primjenjivani načini liječenja nisu djelovali dovoljno dobro ili za njih nisu bili prikladni.
- Teška psorijaza u bolesnika u dobi od navršених 6 godina života i tjelesne težine 62,5 kg ili više koji nisu prikladno odgovorili na (ili ne podnose) fototerapiju ili druge sistemske terapije.

2. Što morate znati prije nego počnete primjenjivati Erelzi

Nemojte primjenjivati Erelzi

- ako ste Vi ili dijete za koje skrbite **alergični na etanercept** ili neki drugi sastojak ovog lijeka **Erelzi** (naveden u dijelu 6.). Ako Vi ili dijete osjetite simptome alergijske reakcije kao što su stezanje u prsištu, piskanje pri disanju, omaglica ili osip, nemojte više ubrizgavati Erelzi i odmah se obratite svom liječniku.
- ako Vi ili dijete imate ili postoji opasnost od razvoja **ozbiljne infekcije krvi** zvane sepsa. Ako niste sigurni, molimo obratite se svom liječniku.
- ako Vi ili dijete imate **bilo kakvu infekciju**. Provjerite s liječnikom ako niste sigurni.

Upozorenja i mjere opreza

Obratite se svom liječniku prije nego primijenite lijek Erelzi.

- **Alergijske reakcije:** ako Vi ili dijete osjetite simptome alergijske reakcije kao što su stezanje u prsištu, piskanje pri disanju, omaglica ili osip, nemojte više ubrizgavati Erelzi i odmah se obratite svom liječniku.
- **Infekcije/operacija:** ako Vi ili dijete razvijete novu infekciju ili u slučaju da morate na veliku operaciju, Vaš liječnik će možda htjeti nadgledati liječenje lijekom Erelzi.
- **Infekcije/šećerna bolest:** obavijestite svog liječnika ako ste Vi ili dijete nedavno imali infekciju koja se vraćala ili bolujete od šećerne bolesti ili drugih poremećaja koji povećavaju sklonost prema infekcijama.
- **Infekcije/praćenje:** obavijestite svog liječnika o svim nedavnim putovanjima izvan Europe. Ako Vi ili dijete dobijete simptome infekcije poput vrućice, zimice ili kašlja, odmah o tome obavijestite svog liječnika. Vaš liječnik može odlučiti da Vas ili dijete nastavi pratiti s obzirom na prisutnost infekcije nakon što ste Vi ili dijete prestali uzimati Erelzi.
- **Tuberkuloza:** budući da su u bolesnika koji su liječeni lijekom Erelzi opisani slučajevi tuberkuloze, liječnik će provjeriti postoje li znakovi ili simptomi tuberkuloze prije nego što počnete terapiju lijekom Erelzi. To može uključivati uzimanje temeljite anamneze, rendgensko snimanje srca i pluća te tuberkulinski test. Provođenje ovih pregleda treba zabilježiti na Kartici za bolesnika. Vrlo je važno da napomenete liječniku ako ste Vi ili dijete ikada imali tuberkulozu ili ste bili u bliskom dodiru s osobom koja je imala tuberkulozu. Ako se za vrijeme ili nakon terapije pojave simptomi tuberkuloze (poput stalnog kašlja, gubitka tjelesne težine, malaksalosti, blago povišene temperature) ili bilo koje druge infekcije, odmah obavijestite liječnika.
- **Hepatitis B:** obavijestite liječnika ako Vi ili dijete imate ili ste ikad imali hepatitis B. Nužno je da Vaš liječnik provede testiranje na prisutnost infekcije hepatitisom B prije nego Vi ili dijete započnete liječenje lijekom Erelzi. Liječenje lijekom Erelzi može reaktivirati hepatitis B u bolesnika koji su prethodno bili zaraženi virusom hepatitisa B. Ako se to dogodi, morate prestati uzimati Erelzi.
- **Hepatitis C:** obavijestite liječnika ako Vi ili dijete imate hepatitis C. Vaš će liječnik možda htjeti pratiti liječenje lijekom Erelzi u slučaju mogućeg pogoršanja infekcije.
- **Poremećaji krvne slike:** ako Vi ili dijete imate bilo koji od sljedećih simptoma, odmah potražite liječnički savjet: stalno povišenu tjelesnu temperaturu, grlobolju, krvne podljeve, krvarenje ili bljedilo. Ovi simptomi mogu upućivati na moguće životno opasne poremećaje krvi koji zahtijevaju prekid liječenja lijekom Erelzi.

- **Poremećaji živčanog sustava i oka:** obavijestite svog liječnika ako Vi ili dijete bolujete od multiple skleroze, optičkog neuritisa (upala vidnog živca) ili transverznog mijelitisa (oblik upale kralježnične moždine). Liječnik će odrediti je li liječenje lijekom Erelzi primjereno za Vas.
- **Kongestivno zatajenje srca:** obavijestite svog liječnika ako ste Vi ili dijete imali kongestivno zatajenje srca, jer je u tom slučaju potreban oprez prilikom primjene lijeka Erelzi.
- **Rak:** prije nego započnete liječenje lijekom Erelzi obavijestite svog liječnika ako imate ili ste ikad imali limfom (vrsta raka krvi) ili bilo koji drugi rak.
Bolesnici s teškim reumatoidnim artritisom, koji boluju dulje vrijeme, mogu imati veći rizik razvoja limfoma od prosjeka.
Djeca i odrasli liječeni lijekom Erelzi mogu imati povećani rizik razvoja limfoma ili nekog drugog raka.
U neke djece i adolescenata koji su liječeni lijekom Erelzi ili nekim drugim lijekom s istim mehanizmom djelovanja zabilježeni su slučajevi određenih vrsta raka, uključujući neuobičajene vrste, od kojih su neki imali smrtni ishod.
Neki od bolesnika koji su primali Erelzi razvili su rak kože. Recite svom liječniku ako Vi ili dijete primijetite bilo kakve promjene u izgledu kože ili izrasline na koži.
- **Vodene kozice:** obavijestite svog liječnika ako ste Vi ili dijete bili izloženi vodenim kozicama za vrijeme primjene lijeka Erelzi. Liječnik će odlučiti treba li poduzeti preventivno liječenje vodenih kozica.
- **Alkoholizam:** Erelzi se ne smije primjenjivati za liječenje hepatitisa povezanog s pretjeranom konzumacijom alkohola. Recite svom liječniku ako Vi ili dijete o kojem skrbite imate u anamnezi alkoholizam.
- **Wegenerova granulomatoza:** Erelzi se ne preporučuje za liječenje Wegenerove granulomatoze, rijetke upalne bolesti. Ako Vi ili dijete o kojem skrbite ima Wegenerovu granulomatozu, razgovarajte sa svojim liječnikom.
- **Antidiabetici:** recite svom liječniku ako Vi ili dijete bolujete od šećerne bolesti ili uzimate lijekove za liječenje šećerne bolesti. Liječnik može odlučiti trebate li Vi ili dijete za vrijeme liječenja lijekom Erelzi uzimati manju količinu antidiabetičkog lijeka.

Djeca i adolescenti

Erelzi nije indiciran za primjenu u djece i adolescenata tjelesne težine manje od 62,5 kg.

- **Cijepljenje:** ako je moguće, u djece bi trebalo obaviti cijepljenje prema trenutno važećem kalendaru cijepljenja, prije nego se započne liječenje lijekom Erelzi. Neka cjepiva, kao oralno cjepivo protiv poliomijelitisa, ne bi se trebala davati za vrijeme liječenja lijekom Erelzi. Prije nego Vi ili dijete primite bilo koje cjepivo, molimo posavjetujte se sa svojim liječnikom.

Erelzi se obično ne bi smio primjenjivati u djece s poliartritisom ili produljenim oligoartritisom mlađe od 2 godine ili tjelesne težine manje od 62,5 kg, kao ni u djece s artritisom povezanim s entezitisom ili psorijatičnim artritisom mlađe od 12 godina ili tjelesne težine manje od 62,5 kg niti u djece s psorijazom mlađe od 6 godina ili tjelesne težine manje od 62,5 kg.

Drugi lijekovi i Erelzi

Obavijestite svog liječnika ili ljekarnika ako Vi ili dijete uzimate, nedavno ste uzeli ili biste mogli uzeti bilo koje druge lijekove (uključujući anakinru, abatacept ili sulfasalazin), čak i one koje nije propisao liječnik.

Ni Vi, niti Vaše dijete **ne** biste smjeli primjenjivati Erelzi s lijekovima koji sadrže anakinru ili abatacept kao djelatnu tvar.

Trudnoća i dojenje

Erelzi se tijekom trudnoće smije primjenjivati samo ako je to posve neophodno. Ako ste trudni, mislite da biste mogli biti trudni ili planirate imati dijete, obratite se svom liječniku za savjet.

Ako primite Erelzi tijekom trudnoće, Vaše dijete može imati veći rizik za dobivanje infekcije. Nadalje, jedno ispitivanje je zabilježilo više urođenih mana u slučaju kada je majka tijekom trudnoće primila etanercept u usporedbi s majkama koje nisu primile etanercept ili druge slične lijekove (antagoniste TNF-a), iako nije zabilježeno o kojem se tipu prijavljenih urođenih mana radi. Drugo ispitivanje nije zabilježilo povećani rizik od urođenih mana kada je majka primala etanercept tijekom trudnoće. Vaš liječnik će Vam pomoći odlučiti nadmašuju li koristi liječenja mogući rizik za Vaše dijete.

Obratite se svom liječniku ako želite dobiti tijekom liječenja lijekom Erelzi. Važno je da prije cijepljenja djeteta obavijestite pedijatra i druge zdravstvene radnike o uporabi lijeka Erelzi tijekom trudnoće i dojenja.

Upravljanje vozilima i strojevima

Ne očekuje se da će primjena lijeka Erelzi utjecati na sposobnost upravljanja vozilima ili strojevima.

Erelzi sadrži natrij

Ovaj lijek sadrži manje od 1 mmol (23 mg) natrija po 50 mg, tj. zanemarive količine natrija.

3. Kako primjenjivati Erelzi

Uvijek primijenite ovaj lijek točno onako kako Vam je rekao liječnik. Provjerite s liječnikom ili ljekarnikom ako niste sigurni.

Ako mislite da je djelovanje lijeka Erelzi prejako ili preslabo, obratite se svom liječniku ili ljekarniku.

Propisana Vam je jačina lijeka Erelzi od 50 mg. Za doze od 25 mg dostupna je jačina lijeka Erelzi od 25 mg.

Primjena u odraslih bolesnika (u dobi od 18 ili više godina)

Reumatoidni artritis, psorijatični artritis i aksijalni spondiloartritis uključujući ankilozantni spondilitis

Uobičajena doza je 25 mg primijenjeno dva puta tjedno ili 50 mg primijenjeno jednom tjedno injekcijom pod kožu. Međutim, liječnik može odrediti drukčiju učestalost primjene lijeka Erelzi.

Plak psorijaza

Uobičajena doza je 25 mg dva puta tjedno ili 50 mg jednom tjedno.

Alternativno, 50 mg može biti primjenjivano dva puta tjedno 12 tjedana iza čega slijedi 25 mg dva puta tjedno ili 50 mg jednom tjedno.

Na temelju Vašeg odgovora na liječenje liječnik će odlučiti koliko dugo trebate primjenjivati Erelzi i je li potrebno ponoviti liječenje. Ako Erelzi nema učinka na Vašu bolest ni nakon 12 tjedana, liječnik Vam može reći da prestanete uzimati ovaj lijek.

Primjena u djece i adolescenata

Odgovarajuća doza i učestalost doziranja za dijete ili adolescenta ovisi o tjelesnoj težini i bolesti. Liječnik će odrediti sadržaj doze za dijete i propisat će odgovarajuću jačinu etanercepta. Pedijatrijskim bolesnicima tjelesne težine 62,5 kg ili više može se davati doza od 25 mg dva puta tjedno ili 50 mg jednom tjedno pomoću napunjene štrcaljke s fiksnom dozom ili napunjene brizgalice s fiksnom dozom.

Dostupni su drugi lijekovi koji sadrže etanercept s jačinom prikladnom za primjenu u djece.

Za poliartrikularni artritis ili produljeni oligoartritis u bolesnika u dobi od navršene 2 godine i tjelesne težine 62,5 kg ili više ili artritis povezan s entezitisom ili psorijatični artritis u bolesnika u dobi od navršenih 12 godina i tjelesne težine 62,5 kg ili više, uobičajena doza je 25 mg primijenjena dva puta tjedno ili 50 mg primijenjena jednom tjedno.

Za psorijazu u bolesnika u dobi od navršenih 6 godina i tjelesne težine 62,5 kg ili više, uobičajena doza je 50 mg i treba se primijeniti jednom tjedno. Ako Erelzi ne utječe na stanje djeteta nakon 12 tjedana terapije, Vaš će Vam liječnik možda reći da prestanete primjenjivati ovaj lijek.

Liječnik će Vam dati detaljne upute za pripremu i određivanje odgovarajuće doze.

Način i put primjene

Erelzi se daje injekcijom pod kožu (supkutanom injekcijom).

Detaljne upute kako ubrizgati Erelzi nalaze se u dijelu 7., Upute za primjenu Erelzi napunjene brizgalice“.

Nemojte miješati otopinu Erelza niti s jednim drugim lijekom.

Radi lakšeg pamćenja, može Vam pomoći vođenje dnevnika i bilježenje dana kada trebate primijeniti Erelzi.

Ako primijenite više lijeka Erelzi nego što ste trebali

Ako ste primijenili više lijeka Erelzi nego što ste trebali (bilo da ste primijenili odjednom previše ili ste ga primjenjivali prečesto), **odmah se savjetujte s liječnikom ili ljekarnikom**. Uvijek sa sobom ponesite kutiju lijeka, čak i ako je prazna.

Ako ste zaboravili primijeniti Erelzi

Ako zaboravite primijeniti dozu, trebate je primijeniti čim se sjetite, osim u slučaju kad je sljedeća predviđena doza sljedeći dan, u tom slučaju trebate preskočiti propuštenu dozu. Nakon toga nastavite s primjenom lijeka Erelzi uobičajenim danima. Ako se ne sjetite sve do dana kada je na redu sljedeća doza, nemojte primijeniti dvostruku dozu (dvije doze u jednom danu) kako biste nadoknadili zaboravljenu dozu.

Ako prestanete primjenjivati Erelzi

Nakon prestanka primjene lijeka Erelzi simptomi Vam se mogu vratiti.

U slučaju bilo kakvih pitanja u vezi s primjenom ovog lijeka, obratite se liječniku ili ljekarniku.

4. Moguće nuspojave

Kao i svi lijekovi, ovaj lijek može uzrokovati nuspojave iako se one neće javiti kod svakoga.

Alergijske reakcije

Ako se pojavi bilo što od sljedećeg, prestanite s ubrizgavanjem lijeka Erelzi. **Odmah obavijestite svog liječnika ili otiđite na odjel hitne pomoći najbliže bolnice.**

- Tegobe s gutanjem ili disanjem,
- Oticanje lica, grla, šaka ili stopala.
- Osjećaj nervoze ili tjeskobe, osjećaj pulsiranja, pojava iznenadnog crvenila kože ili/i osjećaja topline

- Izražen osip, svrbež ili koprivnjača (izdignute mrlje crvene ili blijede kože koje često svrbe)

Ozbiljne alergijske reakcije su rijetke. Međutim, bilo koji od gore navedenih simptoma može upućivati na alergijsku reakciju na Erelzi, stoga je potrebno odmah zatražiti liječničku pomoć.

Ozbiljne nuspojave

Ako primijetite bilo koji od slijedećih znakova, možda će te Vi ili dijete trebati hitnu medicinsku pomoć.

- Znakovi **ozbiljne infekcije**, kao što su visoka temperatura koja može biti praćena kašljem, nedostatkom zraka, zimicom, slabošću ili toplim, crvenim, osjetljivim, bolnim područjem na koži ili zglobovima.
- Znakovi **poremećaja krvi**, kao što su krvarenje, modrice ili bljedilo.
- Znakovi **poremećaja živaca**, kao što su utrnulost ili bockanje, poremećaji vida, bol u oku, pojava slabosti ruke ili noge.
- Znakovi zatajivanja srca ili **pogoršanja zatajenja srca**, kao što su umor ili nedostatak zraka prilikom aktivnosti, oticanje gležnjeva, osjećaj punoće **u vratu ili trbuhu**, nedostatak zraka ili kašalj tijekom noći, modra boja noktiju ili usana.
- **Znakovi raka**: rak može zahvatiti bilo koji dio tijela uključujući kožu i krv, a mogući znakovi ovise o vrsti i lokaciji raka. Ti znakovi mogu uključivati gubitak na tjelesnoj težini, vrućicu, oteklinu (sa ili bez boli), uporan kašalj, prisutnost kvržica ili izraslina na koži
- Znakovi **autoimune reakcije** (kada se stvaraju protutijela koja mogu oštetiti normalno tkivo u tijelu) kao što su bol, svrbež, slabost i poremećeno disanje, razmišljanje, osjet ili vid
- Znakovi lupusa ili sindroma nalik lupusu, kao što su promjene tjelesne težine, uporan kašalj, vrućica, bol u zglobovima ili mišićima ili umor
- Znakovi **upale krvnih žila**, kao što su bol, vrućica, crvenilo ili toplina na koži ili svrbež.

Ovo su rijetke ili manje česte nuspojave, ali su ozbiljna stanja (neka od njih ponekad mogu imati smrtni ishod). Ako se pojave ovi znakovi, hitno se javite liječniku ili otidite na odjel hitne pomoći u najbližoj bolnici.

Poznate nuspojave lijeka Erelzi uključuju sljedeće i prikazane su slijedom prema sve manjoj učestalosti:

- **Vrlo često (mogu se javiti u više od 1 na 10 osoba)**
Infekcije (uključujući prehlade, upalu sinusa, bronhitis, infekcije mokraćnih putova i infekcije kože); reakcije na mjestu primjene lijeka (uključujući krvarenje, modrice, crvenilo, svrbež, bol i oticanje) (nakon prvog mjeseca liječenja više se ne pojavljuju tako često; u nekih bolesnika pojavila se reakcija na mjestu nedavne primjene injekcije); i glavobolja.
- **Često (mogu se javiti u manje od 1 na 10 osoba)**
Alergijske reakcije, vrućica, osip, svrbež, nastanak protutijela na vlastito tkivo (autoprotutijela).
- **Manje često (mogu se javiti u manje od 1 na 100 osoba)**
Ozbiljne infekcije (uključujući upalu pluća, infekciju dubokih slojeva kože, infekciju zglobova, infekciju krvi i infekcije na različitim mjestima); pogoršanje kongestivnog zatajenja srca; smanjenje broja crvenih krvnih stanica; smanjenje broja bijelih krvnih stanica; smanjen broj neutrofila (vrsta bijelih krvnih stanica); nizak broj krvnih pločica; rak kože (osim melanoma); ograničeno oticanje kože (angioedem); koprivnjača (izdignute mrlje crvene ili blijede kože koje često svrbe); upala oka; psorijaza (novonastala ili pogoršanje postojeće); upala krvnih žila koja zahvaća više organa; povišene vrijednosti jetrenih enzima u krvi (u bolesnika koji ujedno primaju i terapiju metotreksatom učestalost povišenih jetrenih enzima u krvi je česta); grčevi i bol u trbuhu, proljev, gubitak težine ili krv u stolici (znakovi problema s crijevima).

- **Rijetko (mogu se javiti u manje od 1 na 1000 osoba)**
Ozbiljne alergijske reakcije (uključujući izraženo lokalizirano oticanje kože i piskanje pri disanju); limfomi (vrsta raka krvi); leukemija (rak koji zahvaća krv i koštanu srž); melanom (vrsta raka kože); istodobno smanjenje broja krvnih pločica, crvenih i bijeli krvnih stanica; poremećaji živčanog sustava (s jakom mišićnom slabošću i znakovima i simptomima sličnim onima u multiploj sklerozi ili upala vidnog živca ili leđne moždine); tuberkuloza; novi nastupi kongestivnog zatajenja srca; napadaji; lupus ili sindrom nalik lupusu (simptomi mogu uključivati osip produljenog trajanja, vrućicu, bol u zglobovima i umor); osip kože koji može dovesti do teške pojave mjehura i guljenja kože; lihenoidne reakcije (crveno-ljubičasti kožni osip sa svrbežom i/ili bijelo-sive crte slične nitima na sluznici); upala jetre izazvana reakcijom vlastitog imunološkog sustava (autoimuni hepatitis; u bolesnika koji ujedno primaju i terapiju metotreksatom učestalost je manje česta); poremećaji imunološkog sustava koji mogu zahvatiti pluća, kožu i limfne čvorove (sarkoidoza); upala ili ožiljkasto zacjeljivanje pluća (u bolesnika koji ujedno primaju i terapiju metotreksatom učestalost upale ili ožiljkastog zacjeljivanja pluća je manje česta); oštećenje sićušnih filtara u Vašim bubrezima koje dovodi do slabe funkcije bubrega (glomerulonefritis).
- **Vrlo rijetko (mogu se javiti u manje od 1 na 10 000 osoba)**
Zatajenje funkcije koštane srži koja proizvodi ključne krvne stanice.
- **Nepoznato (učestalost se ne može procijeniti iz dostupnih podataka)**
Karcinom Merkelovih stanica (vrsta raka kože); Kaposijev sarkom, rijedak oblik raka povezan s infekcijom humanim herpes virusom 8. Kaposijev sarkom najčešće se očituje u obliku ljubičastih promjena (lezija) na koži; pretjerana aktivacija bijelih krvnih stanica povezana s upalom (sindrom aktivacije makrofaga); ponovna pojava hepatitisa B (infekcija jetre); pogoršanje stanja koje se naziva dermatomiozitis (upala mišića i slabost s pratećim osipom kože).

Dodatne nuspojave u djece i adolescenata

Nuspojave opažene u djece i adolescenata i njihova učestalost slične su ovima opisanima gore.

Prijavljivanje nuspojava

Ako primijetite bilo koju nuspojavu, potrebno je obavijestiti liječnika, ljekarnika ili medicinsku sestru. To uključuje i svaku moguću nuspojavu koja nije navedena u ovoj uputi. Nuspojave možete prijaviti izravno putem nacionalnog sustava za prijavu nuspojava: [navedenog u Dodatku V](#). Prijavlivanjem nuspojava možete pridonijeti u procjeni sigurnosti ovog lijeka.

5. Kako čuvati Erelzi

Lijek čuvajte izvan pogleda i dohvata djece.

Ovaj lijek se ne smije upotrijebiti nakon isteka roka valjanosti navedenog na kutiji i naljepnici napunjene brizgalice iza oznake „Rok valjanosti“ ili EXP. Rok valjanosti odnosi se na zadnji dan navedenog mjeseca.

Čuvati u hladnjaku (2 °C – 8 °C) . Ne zamrzavati.

Napunjene štrcaljke čuvati u vanjskom pakiranju radi zaštite od svjetlosti.

Nakon što izvadite napunjenu brizgalicu iz hladnjaka, **pričekajte približno 15-30 minuta kako bi otopina lijeka Erelzi u brizgalici postigla sobnu temperaturu**. Nemojte je zagrijavati ni na koji drugi način. Tada se preporučuje odmah primijeniti Erelzi.

Erelzi se može čuvati izvan hladnjaka na temperaturi do najviše 25 °C jednokratno do najdulje četiri tjedna poslije čega ga se ne smije staviti ponovo u hladnjak. Erelzi treba baciti ako se ne upotrijebi u roku od četiri tjedna nakon što je izvađen iz hladnjaka. Preporučuje se zabilježiti datum kada je Erelzi izvađen iz hladnjaka i datum nakon kojega Erelzi treba baciti (do 4 tjedna od vađenja iz hladnjaka).

Pregledajte otopinu u brizgalici kroz prozirni kontrolni prozorčić. Otopina bi trebala biti bistra ili blago opalescentna, bezbojna do blijedožuta i može sadržavati bijele ili gotovo prozirne čestice proteina. Ovakav izgled je normalan za Erelzi. Nemojte koristiti otopinu ako je promijenila boju, ako je zamućena ili sadrži čestice drugačije od opisanih. Ako ste zabrinuti zbog izgleda otopine, obratite se ljekarniku za pomoć.

Nikada nemojte nikakve lijekove baciti u otpadne vode ili kućni otpad. Pitajte svog ljekarnika kako baciti lijekove koje više ne koristite. Ove će mjere pomoći u očuvanju okoliša.

6. Sadržaj pakiranja i druge informacije

Što Erelzi sadrži

Djelatna tvar je etanercept. Jedna napunjena brizgalica sadrži 50 mg etanercepta.

Drugi sastojci su bezvodna citratna kiselina, natrijev citrat dihidrat, natrijev klorid, saharoza, L-lizinklorid, natrijev hidroksid, kloridna kiselina i voda za injekcije.

Kako Erelzi izgleda i sadržaj pakiranja

Erelzi je dostupan kao otopina za injekciju u napunjenoj brizgalici. Napunjena brizgalica sadrži bistru ili blago opalescentnu, bezbojnu ili blago žućkastu otopinu za injekciju (injekciju). Napunjena brizgalica izrađena je od stakla tipa I s gumenim čepom klipa (bromobutilna guma), potisnim klipom, pričvršćenom iglom od nehrđajućeg čelika, veličine igle 29 *gauge* i poklopcem igle (termoplastični elastomer).

Jedno pakiranje sadrži 1, 2 ili 4 brizgalice, višestruka pakiranja sadrže 12 (3 pakiranja po 4) brizgalica. Na tržištu se ne moraju nalaziti sve veličine pakiranja.

Nositelj odobrenja za stavljanje lijeka u promet

Sandoz GmbH
Biochemiestrasse 10
6250 Kundl
Austrija

Proizvođač

Sandoz GmbH Schafftenau
Biochemiestrasse 10
6336 Langkampfen
Austrija

Novartis Pharmaceutical Manufacturing GmbH
Biochemiestrasse 10
6336 Langkampfen
Austrija

Za sve informacije o ovom lijeku obratite se lokalnom predstavniku nositelja odobrenja za stavljanje lijeka u promet:

België/Belgique/Belgien

Sandoz nv/sa

Tél/Tel: +32 2 722 97 97

България

Сандоз България КЧТ

Тел.: +359 2 970 47 47

Česká republika

Sandoz s.r.o.

Tel: +420 225 775 111

Danmark/Norge/Ísland/Sverige

Sandoz A/S

Tlf/Sími/Tel: +45 63 95 10 00

Deutschland

Hexal AG

Tel: +49 8024 908 0

Eesti

Sandoz d.d. Eesti filiaal

Tel: +372 665 2400

Ελλάδα

SANDOZ HELLAS ΜΟΝΟΠΡΟΣΩΠΗ Α.Ε.

Τηλ: +30 216 600 5000

España

Sandoz Farmacéutica, S.A.

Tel: +34 900 456 856

France

Sandoz SAS

Tél: +33 1 49 64 48 00

Hrvatska

Sandoz d.o.o.

Tel: +385 1 23 53 111

Ireland

Rowex Ltd.

Tel: + 353 27 50077

Italia

Sandoz S.p.A.

Tel: +39 02 96541

Κύπρος

SANDOZ HELLAS ΜΟΝΟΠΡΟΣΩΠΗ Α.Ε.

Τηλ: +30 216 600 5000

Lietuva

Sandoz Pharmaceuticals d.d filialas

Tel: +370 5 2636 037

Luxembourg/Luxemburg

Sandoz nv/sa

Tél/Tel.: +32 2 722 97 97

Magyarország

Sandoz Hungária Kft.

Tel.: +36 1 430 2890

Malta

Sandoz Pharmaceuticals d.d.

Tel: +35699644126

Nederland

Sandoz B.V.

Tel: +31 36 52 41 600

Österreich

Sandoz GmbH

Tel: +43 5338 2000

Polska

Sandoz Polska Sp. z o.o.

Tel.: +48 22 209 70 00

Portugal

Sandoz Farmacêutica Lda.

Tel: +351 21 000 86 00

România

Sandoz Pharmaceuticals SRL

Tel: +40 21 407 51 60

Slovenija

Sandoz farmacevtska družba d.d.

Tel: +386 1 580 29 02

Slovenská republika

Sandoz d.d. - organizačná zložka

Tel: +421 2 48 20 0600

Suomi/Finland

Sandoz A/S

Puh/Tel: +358 10 6133 400

United Kingdom (Northern Ireland)

Sandoz GmbH

Tel: +43 5338 2000

Ova uputa je zadnji puta revidirana

Detaljnije informacije o ovom lijeku dostupne su na internetskoj stranici Europske agencije za lijekove: <https://www.ema.europa.eu>.

7. Upute za primjenu Erelzi napunjene brizgalice

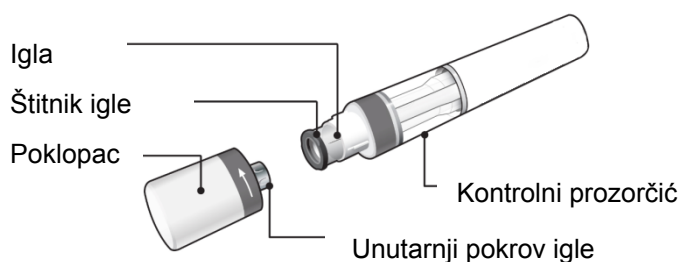


Pročitajte ove upute DO KRAJA prije nego što primijenite injekciju.

Svrha ovih uputa je da Vam pomognu pravilno ubrizgati lijek korištenjem Erelzi napunjene brizgalice.

Važno je da si ne pokušavate sami dati injekciju dok Vas nisu tome poučili Vaš liječnik, medicinska sestra ili ljekarnik.

Vaša Erelzi napunjena brizgalica:



Erelzi napunjena brizgalica prikazana s uklonjenim poklopcem. **Nemojte** uklanjati poklopac dok niste spremni ubrizgati lijek.

Čuvajte kutiju sa svojom brizgalicom u **hladnjaku** na temperaturi između 2 °C do 8 °C te **izvan pogleda i dohvata djece**.

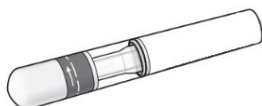
- **Ne zamrzavajte** brizgalicu.
- **Ne tresite** brizgalicu.
- Ne koristite brizgalicu ako Vam je **pala** nakon što je poklopac uklonjen.

Za manje nelagodnu injekciju izvadite brizgalicu iz hladnjaka **15-30 minuta prije ubrizgavanja** kako bi mogla doseći sobnu temperaturu.

Što Vam treba za injekciju:

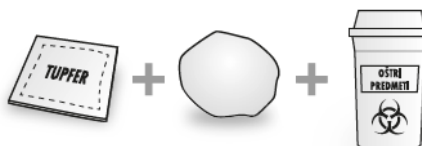
Uključeno u kutiju:

Nova i neupotrijebljena Erelzi napunjena brizgalica

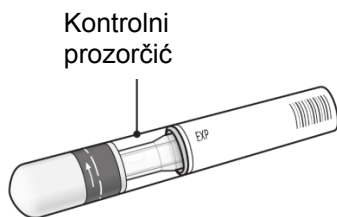


Nije uključeno u kutiju:

- Alkoholni tupfer
- Pamučna vata ili gaza
- Spremnik za odlaganje oštih predmeta



Prije primjene injekcije:



1. Važne sigurnosne provjere prije nego što si date injekciju:

Otopina bi trebala biti bistra ili blago opalescentna, bezbojna do blago žućkasta i može sadržavati male bijele ili gotovo prozirne čestice proteina. Ovakav izgled je normalan za Erelzi.

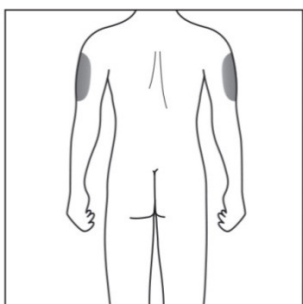
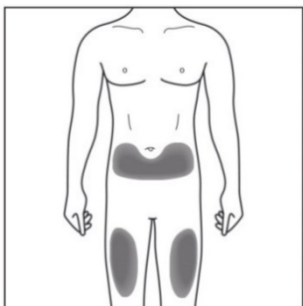
Ne upotrebljavajte ako je tekućina замуćena, promijenjene boje ili sadrži velike nakupine, pahuljice ili obojene čestice.

Ne upotrebljavajte brizgalicu ako je istekao rok valjanosti.

Ne upotrebljavajte ako je **zaštitna naljepnica** potrgana.

Obratite se svom ljekarniku ako brizgalice ne prođe bilo koju od ovih provjera.

2a. Odaberite mjesto primjene injekcije:



- Preporučeno mjesto je prednja strana bedara. Možete iskoristiti i donji dio trbuha, ali **ne** područje 5 centimetara oko pupka.
- Odaberite drugo mjesto svaki put kada si dajete injekciju.
- Nemojte ubrizgavati lijek u područja na kojima je koža osjetljiva, s modricama, crvena, ljuskasta ili tvrda. Izbjegavajte područja s ožiljcima ili strijama. Ako imate psorijazu, **NE** smijete izravno ubrizgati u povišena, zadebljala, crvena ili ljuskama prekrivena područja kože ili lezije („psorijatične kožne lezije“).

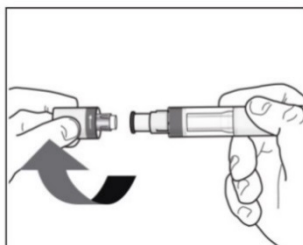
2b. Samo za njegovatelje i zdravstvene radnike:

- Ako Vam **njegovatelj** ili **zdravstveni radnik** daju injekciju, mogu Vam je dati i u vanjski dio nadlaktice.

3. Čišćenje mjesta primjene injekcije:

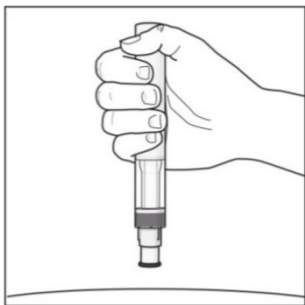
- Operite ruke sapunom i vrućom vodom.
- Kružnim pokretima očistite mjesto primjene alkoholnim tupferom. Pustite da se osuši prije primjene injekcije.
- Ne dirajte ponovno očišćeno područje prije primjene injekcije.

Vaša injekcija:



4. Skidanje poklopca:

- Skinite poklopac tek kad ste spremni upotrijebiti brizgalicu.
- Poklopac skinite okretom u smjeru strelica.
- Odložite poklopac. **Ne pokušavajte ponovno staviti poklopac.**
- Upotrijebite brizgalicu u roku od 5 minuta nakon što skinete poklopac.



5. Držanje brizgalice:

- Držite brizgalicu pod kutem od 90 stupnjeva u odnosu na očišćeno mjesto primjene.



Pravilno



Nepravilno

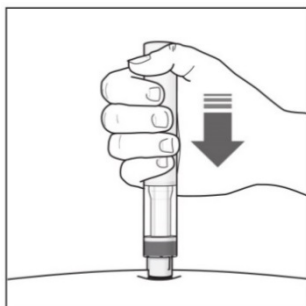


MORATE OVO PROČITATI PRIJE PRIMJENE INJEKCIJE.

Tijekom injekcije čut ćete **2 glasna klika**.

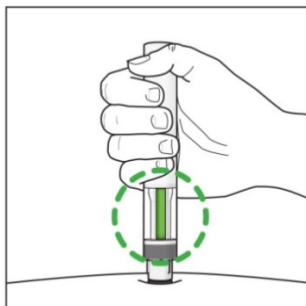
Prvi klik označava da je injekcija započela. Nekoliko sekundi kasnije **drugi klik** označit će da je injekcija **skoro** gotova.

Morate i dalje držati brizgalicu čvrsto uz kožu dok ne vidite da je **zeleni indikator** ispunio prozorčić i prestao se micati.



6. Početak injekcije:

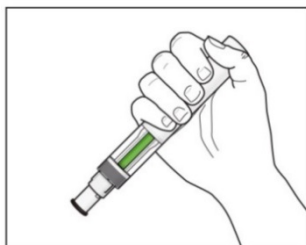
- Pritisnite brizgalicu čvrsto na kožu da biste započeli injekciju.
- **Prvi klik** označava da je injekcija započela.
- **Nastavite držati** brizgalicu čvrsto pritisnutu na kožu.
- **Zeleni indikator** pokazuje napredovanje injekcije.



7. Završetak injekcije:

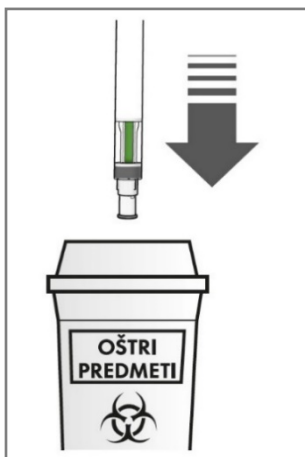
- Pričekajte da čujete **drugi klik**. On označava da je injekcija **skoro** gotova.
- Provjerite je li **zeleni indikator** ispunio prozorčić i prestao se micati.
- Brizgalica se sada može maknuti.

Nakon injekcije:



8. Provjerite je li zeleni indikator ispunio prozorčić:

- To znači da je lijek ubrizgan. Obratite se svom liječniku ako zeleni indikator nije vidljiv.
- Na mjestu primjene moglo bi biti malo krvi. Možete pritisnuti pamučnu vatu ili gazu na mjesto primjene i držati je 10 sekundi. Ne trljajte mjesto primjene. Možete pokriti mjesto primjene malim flasterom ako je potrebno.



9. Odlaganje Erelzi napunjene brizgalice:

- Odložite upotrijebljenu brizgalicu u spremnik za odlaganje oštih predmeta (tj. spremnik koji se može zatvoriti i otporan je na bušenje, ili nešto slično).
- Nikada nemojte pokušavati ponovno upotrijebiti svoju brizgalicu.

Ako imate bilo kakvih pitanja, obratite se liječniku, medicinskoj sestri ili ljekarniku koji je upoznat s lijekom Erelzi.