

ANEXO I

RESUMO DAS CARACTERÍSTICAS DO MEDICAMENTO

1. NOME DO MEDICAMENTO

Erelzi 25 mg solução injetável em seringa pré-cheia
Erelzi 50 mg solução injetável em seringa pré-cheia
Erelzi 50 mg solução injetável em caneta pré-cheia

2. COMPOSIÇÃO QUALITATIVA E QUANTITATIVA

Erelzi 25 mg solução injetável em seringa pré-cheia

Cada seringa pré-cheia contém 25 mg de etanercept.

Erelzi 50 mg solução injetável em seringa pré-cheia

Cada seringa pré-cheia contém 50 mg de etanercept.

Erelzi 50 mg solução injetável em caneta pré-cheia

Cada caneta pré-cheia contém 50 mg de etanercept.

Etanercept é uma proteína de fusão do recetor p75 Fc do fator de necrose tumoral humano, produzida por tecnologia de ADN recombinante num sistema de expressão de mamífero, o ovário de hamster chinês (OHC).

Lista completa de excipientes, ver secção 6.1.

3. FORMA FARMACÊUTICA

Solução injetável (injetável)

Solução injetável (injetável) em caneta pré-cheia (caneta SensoReady)

A solução é límpida ou ligeiramente opalescente, incolor a ligeiramente amarelada.

4. INFORMAÇÕES CLÍNICAS

4.1 Indicações terapêuticas

Artrite reumatoide

Erelzi em associação com o metotrexato está indicado no tratamento da artrite reumatoide ativa moderada a grave, em adultos, quando a resposta a fármacos antirreumáticos modificadores da doença, incluindo o metotrexato (exceto se for contraindicado), foi inadequada.

Erelzi pode ser administrado em monoterapia em caso de intolerância ao metotrexato ou quando o tratamento continuado com metotrexato for inadequado.

Erelzi é também indicado no tratamento da artrite reumatoide grave, ativa e progressiva em adultos não tratados previamente com metotrexato.

O etanercept isolado ou em associação com o metotrexato demonstrou atrasar a taxa de progressão das lesões das articulações, avaliadas por raio X e melhorar a função física.

Artrite idiopática juvenil

Tratamento da poliartrite (fator reumatoide positivo ou negativo) e oligoartrite estendida em crianças e adolescentes a partir dos 2 anos de idade que tiveram uma resposta inadequada ou intolerância ao metotrexato.

Tratamento da artrite psoriática em adolescentes a partir dos 12 anos de idade que tiveram uma resposta inadequada ou intolerância ao metotrexato.

Tratamento da artrite relacionada com entesite em adolescentes a partir dos 12 anos de idade que tiveram uma resposta inadequada ou intolerância à terapêutica convencional.

Artrite psoriática

Tratamento da artrite psoriática ativa e progressiva em adultos quando a resposta ao tratamento prévio com fármacos antirreumáticos modificadores da doença foi inadequada. O etanercept demonstrou melhorar a função física em doentes com artrite psoriática e atrasar a taxa de progressão das lesões das articulações periféricas, avaliadas por raio X, em doentes com subtipos poliarticulares simétricos da doença.

Espondiloartrite axial

Espondilite anquilosante (EA)

Tratamento de adultos com espondilite anquilosante ativa grave que tenham tido uma resposta inadequada à terapêutica convencional.

Espondiloartrite axial sem evidência radiográfica

Tratamento de adultos com espondiloartrite axial grave sem evidência radiográfica com sinais objetivos de inflamação por proteína C-reativa (PCR) aumentada e/ou por Ressonância Magnética Nuclear (RMN), que tiveram uma resposta inadequada a medicamentos anti-inflamatórios não-esteroides (AINEs).

Psoríase em placas

Tratamento de adultos com psoríase em placas moderada a grave refratária ou com contraindicação ou intolerância a outras terapêuticas sistêmicas incluindo a ciclosporina, o metotrexato ou psoraleno e raios ultravioleta-A (PUVA) (ver secção 5.1).

Psoríase em placas em pediatria

Tratamento da psoríase em placas grave crónica em crianças e adolescentes a partir dos 6 anos de idade que estão inadequadamente controladas, ou que são intolerantes, a outras terapêuticas sistêmicas ou fototerapias.

4.2 Posologia e modo de administração

O tratamento com Erelzi deve ser iniciado e acompanhado por médicos especialistas com experiência no diagnóstico e tratamento da artrite reumatoide, artrite idiopática juvenil, artrite psoriática, espondilite anquilosante, espondiloartrite axial sem evidência radiográfica, psoríase em placas ou psoríase em placas em pediatria. Os doentes tratados com Erelzi devem receber o Cartão do Doente.

Erelzi está disponível nas dosagens de 25 mg e 50 mg.

Posologia

Artrite reumatoide

A dose recomendada é de 25 mg de etanercept duas vezes por semana. Em alternativa, a administração de 50 mg uma vez por semana demonstrou ser segura e eficaz (ver secção 5.1).

Artrite psoriática, espondilite anquilosante e espondiloartrite axial sem evidência radiográfica

A dose recomendada é de 25 mg de etanercept duas vezes por semana ou 50 mg uma vez por semana.

Para todas as indicações mencionadas acima, dados disponíveis sugerem que uma resposta clínica é normalmente atingida em 12 semanas de tratamento. Deve ser cuidadosamente reconsiderado o tratamento contínuo em doentes que não respondem neste período de tempo.

Psoríase em placas

A dose recomendada de etanercept é de 25 mg duas vezes por semana ou 50 mg uma vez por semana. Em alternativa pode utilizar-se uma dose de 50 mg duas vezes por semana até 12 semanas, seguida de uma dose de 25 mg duas vezes por semana ou 50 mg uma vez por semana, se necessário. O tratamento com etanercept deverá manter-se até ser alcançada a remissão, até 24 semanas. Para alguns doentes adultos poderá ser apropriada a continuação da terapêutica para além das 24 semanas (ver secção 5.1). O tratamento deve ser interrompido nos doentes que não apresentem resposta após 12 semanas. Se estiver indicado reiniciar o tratamento com etanercept, devem ser seguidas as mesmas recomendações relativamente à duração do tratamento. A dose deverá ser de 25 mg duas vezes por semana ou 50 mg uma vez por semana.

Populações especiais

Compromisso renal e hepático

Não é necessário ajuste posológico.

Idosos

Não é necessário ajuste posológico. A posologia e administração são as mesmas que para os adultos dos 18-64 anos de idade.

População pediátrica

Erelzi está disponível apenas sob a forma de uma seringa pré-cheia de 25 mg e uma seringa pré-cheia e caneta pré-cheia de 50 mg. Assim, não é possível administrar Erelzi a doentes pediátricos que necessitam de menos de uma dose completa de 25 mg ou 50 mg. Os doentes pediátricos que necessitam de uma dose diferente da dose completa de 25 mg ou 50 mg não devem receber Erelzi. Caso seja necessária uma dose alternativa, deverão ser utilizados outros medicamentos com etanercept que ofereçam essa opção.

Nos doentes pediátricos a dose de etanercept é baseada no peso corporal.

Nos doentes com peso inferior a 62,5 kg a dose deve ser cuidadosamente calculada, tendo como base mg/kg, utilizando as apresentações pó e solvente para solução injetável ou as apresentações pó para solução injetável (ver abaixo a posologia para indicações específicas). Nos doentes com peso de 62,5 kg ou mais podem ser utilizadas a seringa pré-cheia ou caneta pré-cheia com dose fixa.

A segurança e eficácia de Erelzi em crianças com idade inferior a 2 anos não foram estabelecidas. Não existem dados disponíveis.

Artrite idiopática juvenil

A dose recomendada é 0,4 mg/kg (até 25 mg por dose, no máximo), administrada duas vezes por semana, por injeção por via subcutânea, com um intervalo de 3-4 dias entre as doses ou 0,8 mg/kg (até um máximo de 50 mg por dose) administrada uma vez por semana. Deve ser considerada a descontinuação do tratamento nos doentes que não mostram resposta após 4 meses.

A dosagem de 10 mg em frasco para injetáveis pode ser mais apropriada para a administração em crianças com artrite idiopática juvenil (AIJ), com peso inferior a 25 kg.

Não foram realizados ensaios clínicos formais em crianças com 2 a 3 anos de idade. No entanto, dados de segurança limitados de registo de doentes, sugerem que o perfil de segurança em crianças de 2 a 3 anos de idade, com a dose semanal de 0,8 mg/kg por via subcutânea, é semelhante ao observado nos adultos e crianças com idade igual ou superior a 4 anos (ver secção 5.1).

Geralmente não é aplicável a utilização de etanercept em crianças com idade inferior a 2 anos na indicação artrite idiopática juvenil.

Psoríase em placas em pediatria (com idade igual ou superior a 6 anos)

A dose recomendada é 0,8 mg/kg (até 50 mg por dose, no máximo) uma vez por semana até 24 semanas. O tratamento deve ser interrompido nos doentes que não apresentem resposta após 12 semanas.

Se estiver indicado reiniciar o tratamento com etanercept, devem ser seguidas as recomendações anteriores relativamente à duração do tratamento. A dose deverá ser de 0,8 mg/kg (até 50 mg por dose, no máximo) uma vez por semana.

Geralmente não é aplicável a utilização de etanercept em crianças com idade inferior a 6 anos na indicação psoríase em placas.

Modo de administração

Erelzi é administrado por injeção subcutânea (ver secção 6.6).

Na secção 7 do folheto informativo, em “Instruções para utilização da seringa pré-cheia de Erelzi” ou em “Instruções para utilização da caneta pré-cheia de Erelzi” são fornecidas instruções elucidativas para a administração. Instruções detalhadas sobre dosagem não intencional ou alterações das administrações, incluindo doses esquecidas, são fornecidas na secção 3 do folheto informativo.

4.3 Contraindicações

Hipersensibilidade à substância ativa ou a qualquer um dos excipientes mencionados na secção 6.1.

Sepsis ou risco de sepsis.

O tratamento com Erelzi não deve ser iniciado em doentes com infeções ativas, incluindo infeções crónicas ou localizadas.

4.4 Advertências e precauções especiais de utilização

Rastreabilidade

De modo a melhorar a rastreabilidade dos medicamentos biológicos, o nome e o número de lote do medicamento administrado devem ser registados de forma clara.

Infeções

Os doentes devem ser avaliados relativamente a infeções antes, durante e após o tratamento com Erelzi, tendo em consideração que a semivida média de eliminação do etanercept é de aproximadamente 70 horas (intervalo 7 a 300 horas).

Foram notificados casos de infeções graves, sepsis, tuberculose e infeções oportunistas, incluindo infeções fúngicas invasivas, listeriose e legionelose com a utilização de etanercept (ver secção 4.8). Estas infeções foram devidas a bactérias, micobactérias, fungos, vírus e parasitas (incluindo

protozoários). Em alguns casos, infecções fúngicas e outras infecções oportunistas particulares não foram reconhecidas, levando a um atraso no tratamento apropriado e por vezes à morte. Ao avaliar os doentes relativamente a infecções, deve ser considerado o risco do doente para infecções oportunistas relevantes (por ex., exposição a micoses endémicas).

Os doentes que desenvolvem uma nova infecção durante o tratamento com Erelzi devem ser cuidadosamente monitorizados. A administração de Erelzi deve ser interrompida caso o doente desenvolva uma infecção grave. A segurança e eficácia do etanercept em doentes com infecções crónicas não foram avaliadas. Recomenda-se precaução na utilização de Erelzi em doentes com uma história de infecções crónicas ou recorrentes ou com situações clínicas que possam predispor-los às infecções, como seja a diabetes avançada ou mal controlada.

Tuberculose

Foram notificados casos de tuberculose ativa, incluindo tuberculose miliar e tuberculose com localização extrapulmonar, em doentes tratados com etanercept.

Antes de iniciarem o tratamento com Erelzi, todos os doentes têm que ser avaliados relativamente à tuberculose ativa e inativa (“latente”). Esta avaliação deve incluir uma história médica detalhada com história pessoal de tuberculose ou eventual contacto prévio com a tuberculose e terapêutica imunossupressora prévia e/ou atual. Devem ser efetuados testes de rastreio adequados, i.e. teste tuberculínico e raio X ao tórax, em todos os doentes (as recomendações locais podem ser aplicadas). Recomenda-se que a realização destes testes seja registada no Cartão do Doente. Os prescritores devem ter presente o risco de resultados falsos negativos no teste tuberculínico, principalmente em doentes com doença grave ou imunocomprometidos.

Se for diagnosticada uma tuberculose ativa, a terapêutica com Erelzi não pode ser iniciada. Se for diagnosticada uma tuberculose inativa (“latente”), terá que iniciar-se o tratamento da tuberculose latente com terapêutica antituberculose antes de se iniciar Erelzi, de acordo com as recomendações locais. Nesta situação, o balanço risco/benefício da terapêutica com Erelzi deve ser cuidadosamente considerado.

Todos os doentes devem ser informados de que devem consultar o médico no caso de surgirem sinais/sintomas sugestivos de tuberculose (por ex., tosse persistente, emaciação/perda de peso, febre baixa) durante ou após o tratamento com Erelzi.

Reativação da hepatite B

Foi notificada a reativação da hepatite B em doentes que já tinham estado infetados pelo vírus da hepatite B (VHB) e recebido antagonistas do TNF concomitantemente, incluindo o etanercept. Estas notificações incluem relatos de reativação da hepatite B em doentes que eram anti-HBc positivos, mas HBsAg negativos. Os doentes devem fazer uma análise à infeção por VHB antes de iniciarem o tratamento com Erelzi. Para os doentes que tenham um resultado positivo na análise à infeção por VHB, recomenda-se uma consulta com um médico especializado no tratamento da hepatite B. Recomenda-se precaução na administração de Erelzi a doentes previamente infetados pelo VHB. Estes doentes devem ser monitorizados relativamente aos sinais e sintomas de infeção por VHB ativa durante o tratamento e por várias semanas após a conclusão do tratamento. Não há dados adequados sobre o tratamento de doentes infetados pelo VHB a fazer terapêutica antiviral em conjunto com terapêutica com antagonistas do TNF. Nos doentes que desenvolvam infeção por VHB, Erelzi deve ser descontinuado e deve ser iniciada uma terapêutica antiviral efetiva com tratamento de suporte apropriado.

Agravamento da hepatite C

Foram notificados casos de agravamento da hepatite C em doentes tratados com etanercept. Erelzi deve ser utilizado com precaução em doentes com história de hepatite C.

Tratamento concomitante com anacinra

A administração concomitante de etanercept e anacinra tem sido associada a um risco acrescido de infeções graves e neutropenia comparativamente à utilização isolada de etanercept. Esta associação não demonstrou benefício clínico acrescido. Deste modo, não se recomenda a utilização simultânea de Erelzi e anacinra (ver secções 4.5 e 4.8).

Tratamento concomitante com abatacept

Em estudos clínicos, a administração concomitante de abatacept e etanercept resultou no aumento da incidência de acontecimentos adversos graves. Esta associação não demonstrou benefício clínico acrescido; não se recomenda tal utilização (ver secção 4.5).

Reações alérgicas

Foram notificadas frequentemente reações alérgicas, relacionadas com a administração de etanercept. As reações alérgicas incluíram angioedema e urticária, tendo ocorrido reações graves. Se ocorrer qualquer reação alérgica ou anafilática grave, o tratamento com Erelzi deve ser interrompido imediatamente e iniciado um tratamento apropriado.

Imunossupressão

Existe a possibilidade de os antagonistas do TNF, incluindo Erelzi, afetarem as defesas do hospedeiro contra a infeção e as doenças malignas, uma vez que o TNF é um mediador da inflamação e modulador da resposta imunitária celular. Num estudo com 49 doentes adultos com artrite reumatoide tratados com etanercept, não se observou diminuição da hipersensibilidade de tipo retardada, diminuição dos níveis das imunoglobulinas ou alteração na contagem de populações de células efectoras.

Dois doentes com artrite idiopática juvenil desenvolveram varicela e sinais e sintomas de meningite asséptica que foram resolvidos sem sequelas. Os doentes com exposição significativa ao vírus da varicela devem interromper temporariamente o tratamento com Erelzi e deve ser considerado o tratamento profilático com Imunoglobulina contra o vírus Varicela Zóster.

A segurança e eficácia do etanercept em doentes com imunossupressão não foram avaliadas.

Doenças malignas e distúrbios linfoproliferativos

Tumores malignos sólidos e do sistema hematopoiético (excluindo cancros da pele)

Foram notificadas várias doenças malignas (incluindo carcinoma da mama e do pulmão e linfomas) no período pós-comercialização (ver secção 4.8).

Na parte controlada dos ensaios clínicos dos antagonistas do TNF, observaram-se mais casos de linfoma entre os doentes tratados com um antagonista do TNF comparativamente com os doentes do grupo controlo. Contudo, a ocorrência foi rara e o período de seguimento dos doentes que receberam placebo foi inferior ao dos doentes tratados com o antagonista do TNF. Na situação de pós-comercialização foram notificados casos de leucemia em doentes tratados com antagonistas do TNF. Há um risco de fundo aumentado para o aparecimento de linfomas e leucemia em doentes com artrite reumatoide com alta atividade e longa duração da doença inflamatória, o que dificulta a estimativa do risco.

Com base no conhecimento atual, o risco potencial de desenvolvimento de linfomas, leucemia ou de outras doenças malignas hematopoiéticas ou sólidas em doentes tratados com um antagonista do TNF não pode ser excluído. Deve-se ter precaução quando se está a considerar a terapêutica com antagonistas do TNF em doentes com historial de doenças malignas ou quando se está a considerar continuar o tratamento em doentes que desenvolvam uma doença maligna.

Foram notificadas doenças malignas, algumas fatais, entre crianças, adolescentes e jovens adultos (até 22 anos de idade) tratados com antagonistas do TNF (início da terapêutica $\leq$ 18 anos de idade) incluindo o etanercept, na situação de pós-comercialização. Aproximadamente metade dos casos eram linfomas. Os outros casos representavam uma variedade de diferentes doenças neoplásicas e incluíam doenças neoplásicas raras tipicamente associadas com a imunossupressão. Não pode ser excluído o risco para desenvolvimento de doenças neoplásicas em crianças e adolescentes tratados com antagonistas do TNF.

Cancros da pele

Foram notificados melanomas e cancros da pele não-melanoma (CPNM) em doentes tratados com antagonistas do TNF, incluindo o etanercept. Foram notificados, pouco frequentemente, em doentes tratados com etanercept, casos pós-comercialização de carcinoma de células de Merkel. É recomendado, exames periódicos da pele, a todos os doentes, particularmente aqueles com fatores de risco para cancro da pele.

A partir da combinação dos resultados de ensaios clínicos controlados, observaram-se mais casos de CPNM entre os doentes que receberam etanercept comparativamente com os doentes do grupo controlo, em particular nos doentes com psoríase.

Vacinação

As vacinas vivas não devem ser administradas concomitantemente com Erelzi. Não existem dados disponíveis sobre a transmissão secundária de infeção por vacinas vivas em doentes tratados com etanercept. Num estudo clínico controlado com placebo, com dupla ocultação, aleatorizado, em doentes adultos com artrite psoriática, 184 doentes foram também vacinados com uma vacina pneumocócica polissacárida polivalente na 4ª semana. Neste estudo, a maioria dos doentes com artrite psoriática tratados com etanercept foram capazes de desenvolver uma resposta imunitária com células B à vacina pneumocócica polissacárida, mas os títulos no total foram moderadamente inferiores e poucos doentes apresentaram um aumento para o dobro nos títulos comparativamente aos doentes não tratados com etanercept. Desconhece-se o significado clínico destes dados.

Formação de autoanticorpos

O tratamento com Erelzi pode causar a formação de anticorpos autoimunes (ver secção 4.8).

Reações hematológicas

Foram notificados casos raros de pancitopenia e casos muito raros de anemia aplástica, alguns deles fatais, em doentes tratados com etanercept. Recomenda-se precaução nos doentes sob tratamento com Erelzi que tenham antecedentes de discrasias sanguíneas. Todos os doentes e pais/prestadores de cuidados devem ser aconselhados a consultar de imediato o médico caso o doente desenvolva sinais e sintomas sugestivos de discrasias sanguíneas ou de infeções (por ex., febre persistente, faringite, contusões, hemorragias, palidez) durante a terapêutica com Erelzi. Estes doentes devem ser investigados com urgência, incluindo a realização do hemograma total. Caso se confirme a presença de discrasias sanguíneas, o tratamento com Erelzi deve ser interrompido.

Doenças neurológicas

Foram raramente notificados casos de doenças desmielinizantes do SNC em doentes tratados com etanercept (ver secção 4.8). Adicionalmente, foram raramente notificados casos de polineuropatias desmielinizante periféricas (incluindo síndrome Guillain-Barré, polineuropatia desmielinizante inflamatória crónica, polineuropatia desmielinizante, e neuropatia motora multifocal). Embora não tenham sido realizados ensaios clínicos para avaliar a terapêutica com etanercept em doentes com esclerose múltipla, ensaios clínicos com outros antagonistas do TNF em doentes com esclerose múltipla demonstraram aumentos na atividade da doença. Recomenda-se uma avaliação cuidadosa da relação risco/benefício, incluindo uma avaliação neurológica, aquando da prescrição de Erelzi a

indivíduos com doença pré-existente ou episódio recente de doença desmielinizante, ou que se considere terem um risco aumentado de desenvolverem uma doença desmielinizante.

Terapêutica de associação

Num ensaio clínico controlado com a duração de dois anos em doentes com artrite reumatoide, a associação de etanercept e metotrexato não originou dados de segurança inesperados e o perfil de segurança de etanercept, quando administrado em associação com metotrexato, foi semelhante aos perfis notificados nos estudos com etanercept e metotrexato isoladamente. Estudos a longo prazo para avaliação da segurança da associação estão ainda a decorrer. A segurança a longo prazo de etanercept em associação com outros fármacos antirreumáticos modificadores da doença (DMARD) não foi estabelecida.

A utilização de etanercept em associação com outras terapêuticas sistémicas ou com fototerapia no tratamento da psoríase não foi estudada.

Compromisso renal e hepático

Com base nos dados farmacocinéticos (ver secção 5.2) não é necessário ajuste posológico em doentes com compromisso renal ou hepático; a experiência clínica nestes doentes é limitada.

Insuficiência cardíaca congestiva

Deve ter-se precaução quando se prescreve Erelzi a doentes com insuficiência cardíaca congestiva (ICC). Após comercialização foram notificados casos de agravamento da ICC, com e sem fatores desencadeantes identificáveis, em doentes tratados com etanercept. Foi também raramente notificado (< 0,1%) o aparecimento de ICC, incluindo ICC em doentes sem antecedentes de doença cardiovascular conhecida. Alguns destes doentes tinham menos de 50 anos de idade. Dois ensaios clínicos alargados para avaliar a utilização de etanercept no tratamento da ICC foram precocemente terminados devido a falta de eficácia. Embora não sejam conclusivos, os dados de um destes ensaios sugerem uma possível tendência para o agravamento da ICC nos doentes tratados com etanercept.

Hepatite alcoólica

Num estudo de fase II, aleatorizado e controlado com placebo, realizado em 48 doentes hospitalizados que receberam etanercept ou placebo para tratamento de hepatite alcoólica moderada a grave, o etanercept não foi eficaz e a taxa de mortalidade nos doentes que receberam etanercept foi significativamente mais elevada após 6 meses. Consequentemente, Erelzi não deve ser utilizado em doentes para o tratamento de hepatite alcoólica. Os médicos devem tomar precaução quando utilizarem Erelzi em doentes que sofram também de hepatite alcoólica moderada a grave.

Granulomatose de Wegener

Um ensaio clínico controlado com placebo, no qual 89 doentes adultos foram tratados com etanercept, além da terapêutica padrão (incluindo ciclofosfamida ou metotrexato e glucocorticoides), com uma duração média de 25 meses, não demonstrou que o etanercept seja eficaz no tratamento da granulomatose de *Wegener*. A incidência de doenças malignas não cutâneas de vários tipos foi significativamente superior nos doentes tratados com etanercept do que no grupo de controlo. Erelzi não é recomendado no tratamento da granulomatose de *Wegener*.

Hipoglicemia em doentes em tratamento para a diabetes

Foram notificados casos de hipoglicemia após iniciação de etanercept, em doentes a tomar medicação para a diabetes, tendo sido necessário reduzir a medicação antidiabética em alguns destes doentes.

Populações especiais

Idosos

Em estudos de fase 3 na artrite reumatoide, artrite psoriática, e espondilite anquilosante não foram observadas diferenças globais nos acontecimentos adversos, nos acontecimentos adversos graves, e nas infecções graves em doentes com idade igual ou superior a 65 anos que receberam etanercept em comparação com doentes mais novos. No entanto, deve-se ter precaução quando se tratam idosos e especial atenção no que respeita à ocorrência de infecções.

População pediátrica

Vacinação

Se possível, nos doentes pediátricos recomenda-se a atualização das vacinas de acordo com o plano de vacinação vigente antes de se iniciar a terapêutica com Erelzi (ver Vacinação, acima).

Teor em sódio

Este medicamento contém menos do que 1 mmol (23 mg) de sódio por 25 mg ou 50 mg, ou seja, é praticamente “isento de sódio”.

4.5 Interações medicamentosas e outras formas de interação

Tratamento concomitante com anacinra

Verificou-se que doentes adultos tratados com etanercept e anacinra têm uma maior taxa de infecções graves quando comparados com doentes tratados apenas com etanercept ou com anacinra (dados históricos).

Para além disso, num ensaio controlado com placebo com dupla ocultação em doentes adultos sob tratamento de base com metotrexato, observou-se que os doentes tratados com etanercept e anacinra têm uma maior taxa de infecções graves (7%) e neutropenia do que os doentes tratados com etanercept (ver secções 4.4 e 4.8). A associação etanercept e anacinra não demonstrou benefício clínico acrescido e, por essa razão, não é recomendada.

Tratamento concomitante com abatacept

Em estudos clínicos, a administração concomitante de abatacept e etanercept resultou no aumento da incidência de acontecimentos adversos graves. Esta associação não demonstrou benefício clínico acrescido; não se recomenda tal utilização (ver secção 4.4).

Tratamento concomitante com sulfassalazina

Num estudo clínico em doentes adultos tratados com doses estabelecidas de sulfassalazina, à qual se associou o etanercept, observou-se um decréscimo estatisticamente significativo da média de contagens de glóbulos brancos nos doentes do grupo tratado com a associação, comparativamente aos grupos tratados com etanercept ou sulfassalazina isoladamente. Desconhece-se o significado clínico desta interação. Os médicos devem tomar precaução quando considerarem a terapêutica de associação com sulfassalazina.

Ausência de interações

Em ensaios clínicos não foram observadas interações quando o etanercept foi administrado com glucocorticoides, salicilatos (exceto sulfassalazina), medicamentos anti-inflamatórios não esteroides (AINEs), analgésicos ou metotrexato. Ver secção 4.4 para informações relativas à vacinação.

Não foram observadas interações farmacocinéticas clinicamente significativas em estudos com metotrexato, digoxina ou varfarina.

4.6 Fertilidade, gravidez e aleitamento

Mulheres com potencial para engravidar

As mulheres com potencial para engravidar devem ponderar, durante o tratamento com Erelzi e nas três semanas após a descontinuação do tratamento, a utilização de contraceção apropriada para evitar a gravidez.

Gravidez

Estudos de toxicidade de desenvolvimento realizados em ratos e coelhos não revelaram a evidência de danos para o feto ou ratos recém-nascidos devidos ao etanercept. Os efeitos de etanercept nos resultados da gravidez foram investigados em dois estudos observacionais de coorte. Foi observada uma maior taxa de malformações congénitas graves num estudo observacional, que comparou gravidezes expostas ao etanercept (n=370) durante o primeiro trimestre com gravidezes não expostas ao etanercept ou outros antagonistas do TNF (n=164) (razão de probabilidade ajustada 2,4; IC 95%: 1,0-5,5). Os tipos de malformações congénitas graves foram consistentes com as mais frequentemente notificadas na população geral e não foi identificado nenhum padrão particular de anomalias. Não foi observada alteração na taxa de abortos espontâneos, nados-mortos ou malformações menores. Noutro estudo observacional de registo multinacional que comparou o risco de resultados adversos na gravidez em mulheres expostas ao etanercept durante os primeiros 90 dias da gravidez (n=425) com mulheres expostas a medicamentos não biológicos (n=3.497), não foi observado qualquer aumento do risco de malformações congénitas graves (razão de probabilidade não ajustada 1,22; IC 95%: 0,79-1,90; razão de probabilidade ajustada 0,96; IC 95%: 0,58-1,60 após ajuste por país, doença materna, paridade, idade materna e tabagismo no início da gravidez). Este estudo também não demonstrou aumento de risco de malformações congénitas menores, parto pré-termo, nados-mortos ou infeções durante o primeiro ano de vida em bebés nascidos de mulheres expostas ao etanercept durante a gravidez. Erelzi deve ser apenas utilizado durante a gravidez se for claramente necessário.

Etanercept atravessa a placenta e foi detetado no soro de bebés nascidos de mulheres tratadas com etanercept durante a gravidez. O impacto clínico deste facto é desconhecido, no entanto os bebés podem estar expostos a um maior risco de infeção. A administração de vacinas vivas a bebés nas 16 semanas após a última dose de Erelzi administrada à mãe não é geralmente recomendada.

Amamentação

Em ratos a amamentar, após administração por via subcutânea, o etanercept foi excretado no leite e detetado no soro das crias. Informação limitada da literatura publicada indica que o etanercept foi detetado em níveis baixos no leite humano. Pode ser considerada a utilização de etanercept durante a amamentação, tendo em conta o benefício da amamentação para a criança e o benefício do tratamento para a mulher.

Embora seja de esperar que a exposição sistémica num lactente amamentado seja baixa, pois o etanercept é amplamente degradado no trato gastrointestinal, existem dados limitados sobre a exposição sistémica em lactentes amamentados. Por conseguinte, a administração de vacina vivas (por ex., BCG) a um lactente amamentado quando a mãe está a receber etanercept pode ser considerada 16 semanas após a paragem da amamentação (ou mais cedo, se os níveis séricos de etanercept no lactente forem indetetáveis).

Fertilidade

Não estão disponíveis dados pré-clínicos sobre a toxicidade peri e pós-natal do etanercept e os efeitos do etanercept sobre a fertilidade e a capacidade reprodutiva em geral.

4.7 Efeitos sobre a capacidade de conduzir e utilizar máquinas

Os efeitos de Erelzi sobre a capacidade de conduzir e utilizar máquinas são nulos ou desprezáveis.

4.8 Efeitos indesejáveis

Resumo do perfil de segurança

As reações adversas notificadas mais frequentemente são reações no local da injeção (tais como dor, edema, prurido, vermelhidão e hemorragia no local da injeção), infecções (tais como infecções respiratórias superiores, bronquite, infecções da bexiga e infecções da pele), cefaleias, reações alérgicas, desenvolvimento de autoanticorpos, prurido e febre.

Foram também notificadas reações adversas graves devido ao etanercept. Os antagonistas do TNF, tal como o etanercept, afetam o sistema imunitário e a sua utilização pode afetar as defesas do corpo contra infecção e cancro. As infecções graves afetam menos de 1 em 100 doentes tratados com etanercept. As notificações incluíram infecções fatais e com elevado risco de vida e sepsis. Foram também notificadas várias doenças malignas com a utilização de etanercept, incluindo câncros da mama, pulmão, pele e gânglios linfáticos (linfoma).

Foram também notificadas reações graves hematológicas, neurológicas e autoimunes. Estas incluem notificações raras de pancitopenia e notificações muito raras de anemia aplástica. Foram observados acontecimentos desmielinizantes centrais e periféricos, raramente e muito raramente, respetivamente, com a utilização de etanercept. Tem havido raras notificações de lúpus, condições relacionadas com lúpus e vasculite.

Lista tabular das reações adversas

A lista de reações adversas seguinte baseia-se na experiência obtida nos ensaios clínicos em adultos e na experiência pós-comercialização.

Dentro das classes de sistemas de órgãos, as reações adversas são listadas de acordo com a frequência (número esperado de doentes que poderão apresentar a reação), nas seguintes categorias: muito frequentes ($\geq 1/10$); frequentes ($\geq 1/100$, $< 1/10$); pouco frequentes ($\geq 1/1000$, $< 1/100$); raros ($\geq 1/10.000$, $< 1/1000$) e muito raros ($< 1/10.000$); desconhecido (não pode ser calculado a partir dos dados disponíveis).

Classes de sistemas de órgãos	Muito frequentes $\geq 1/10$	Frequentes $\geq 1/100$, $< 1/10$	Pouco frequentes $\geq 1/1000$, $< 1/100$	Raros $\geq 1/10.000$, $< 1/1000$	Muito raros $< 1/10.000$	Desconhecida (a frequência não pode ser calculada a partir dos dados disponíveis)
Infecções e infestações	Infeção (incluindo infeção do trato respiratório superior, bronquite, cistite e infeção cutânea)*		Infeções graves (incluindo pneumonia, celulite, artrite bacteriana, sepsis e infeção parasitária)*	Tuberculose, infeção oportunista (incluindo infeções invasivas por fungos, protozoários, bactérias, micobactérias atípicas, infeções virais, e Legionella)*		Reativação da hepatite B, listeria

Classes de sistemas de órgãos	Muito frequentes ≥ 1/10	Frequentes ≥ 1/100, < 1/10	Pouco frequentes ≥ 1/1000, < 1/100	Raros ≥ 1/10.000, < 1/1000	Muito raros < 1/10.000	Desconhecida (a frequência não pode ser calculada a partir dos dados disponíveis)
Neoplasias benignas, malignas e não especificadas (incl. quistos e polipos)			Cancros da pele não-melanoma* (ver secção 4.4)	Melanoma maligno (ver secção 4.4), linfoma, leucemia		Carcinoma de células de Merkel (ver secção 4.4), sarcoma de Kaposi
Doenças do sangue e do sistema linfático			Trombocitopenia, anemia, leucopenia, neutropenia	Pancitopenia*	Anemia aplástica*	Histiocitose hematofágica (síndrome de ativação macrofágica)*
Doenças do sistema imunitário		Reações alérgicas (ver “Afecções dos tecidos cutâneos e subcutâneos”), formação de autoanticorpos*	Vasculite (incluindo vasculite positiva para anticorpos anticitoplasma de neutrófilos)	Reações alérgicas/anafiláticas graves (incluindo angioedema e broncospasmo), sarcoidose		Agravamento dos sintomas de dermatomiosite
Doenças do sistema nervoso	Cefaleia			Casos de desmielinização do SNC que sugerem esclerose múltipla ou casos de desmielinização localizada tal como nevrite ótica e mielite transversa (ver secção 4.4), casos de desmielinização periférica, incluindo síndrome de Guillain-Barré, polineuropatia desmielinizante inflamatória crónica, polineuropatia desmielinizante, e neuropatia motora multifocal (ver secção 4.4), convulsões		
Afecções oculares			Uveíte, esclerite			

Classes de sistemas de órgãos	Muito frequentes ≥ 1/10	Frequentes ≥ 1/100, < 1/10	Pouco frequentes ≥ 1/1000, < 1/100	Raros ≥ 1/10.000, < 1/1000	Muito raros < 1/10.000	Desconhecida (a frequência não pode ser calculada a partir dos dados disponíveis)
Cardiopatias			Agravamento da insuficiência cardíaca congestiva (ver secção 4.4)	Aparecimento de novo de insuficiência cardíaca congestiva (ver secção 4.4)		
Doenças respiratórias, torácicas e do mediastino				Doença pulmonar intersticial (incluindo pneumonite e fibrose pulmonar)*		
Doenças gastrointestinais			Doença inflamatória do intestino			
Afecções hepatobiliares			Enzimas hepáticas elevadas*	Hepatite autoimune*		
Afecções dos tecidos cutâneos e subcutâneos		Prurido, erupção cutânea	Angioedema, psoríase (incluindo aparecimento de novo ou agravamento e pustular, principalment e palmar e plantar), urticária, erupção cutânea psoriasiforme	Síndrome de Stevens-Johnson, vasculite cutânea (incluindo vasculite de hipersensibilidade), eritema multiforme, reações liquenóides	Necrólise epidérmica tóxica	
Afecções musculoesqueléticas e dos tecidos conjuntivos				Lúpus eritematoso cutâneo, lúpus eritematoso cutâneo subagudo, síndrome <i>lupus-like</i>		
Doenças renais e urinários				Glomerulonefrite		
Perturbações gerais e alterações no local de administração	Reações no local de injeção (incluindo hemorragia, equimose, eritema, prurido, dor e edema)*	Pirexia				

*ver Descrição das reações adversas selecionadas, abaixo.

Descrição das reações adversas selecionadas

Doenças malignas e distúrbios linfoproliferativos

Foram observados cento e vinte e nove (129) novos casos de doenças malignas de vários tipos em 4.114 doentes com artrite reumatoide tratados nos ensaios clínicos com etanercept durante aproximadamente 6 anos, incluindo 231 doentes tratados com etanercept em associação com o

metotrexato num estudo controlado com comparadores ativos com a duração de 2 anos. As taxas e incidências observadas nestes ensaios clínicos foram idênticas às esperadas na população estudada. Foram notificados 2 casos de doenças malignas nos estudos clínicos com a duração de aproximadamente 2 anos, envolvendo 240 doentes com artrite psoriática tratados com etanercept. Em estudos clínicos conduzidos durante mais de 2 anos com 351 doentes com espondilite anquilosante, foram notificados 6 casos de doenças malignas nos doentes tratados com etanercept. Num grupo de 2.711 doentes com psoríase em placas tratados com etanercept em estudos com dupla ocultação e estudos abertos com a duração de 2,5 anos, foram notificados 30 casos de doenças malignas e 43 casos de cancros da pele não melanoma.

Foram notificados 18 casos de linfomas num grupo de 7.416 doentes tratados com etanercept, nos ensaios clínicos na artrite reumatoide, artrite psoriática, espondilite anquilosante e psoríase.

No período pós-comercialização foram notificadas várias doenças malignas (incluindo carcinoma da mama e do pulmão e linfoma - ver secção 4.4).

Reações no local de injeção

Comparativamente ao placebo, os doentes com doenças reumáticas tratados com etanercept tiveram uma incidência significativamente superior de reações no local de injeção (36% vs 9%). As reações no local de injeção ocorreram habitualmente no primeiro mês. A duração média foi aproximadamente de 3 a 5 dias. A maioria das reações no local de injeção nos grupos de tratamento com etanercept não foram tratadas, e a maioria dos doentes tratados foram-no com preparações tópicas tais como corticosteroides, ou anti-histamínicos orais. Por outro lado, alguns doentes tiveram uma recorrência de reações no local de injeção, caracterizada por uma reação dérmica no local de injeção mais recente acompanhada pelo aparecimento simultâneo de reações nos locais de injeções anteriores. Estas reações foram geralmente transitórias e não recorreram com o tratamento.

Em doentes com psoríase em placas, nos ensaios clínicos controlados com placebo, aproximadamente 13,6% dos doentes tratados com etanercept apresentaram reações no local de injeção, comparativamente a 3,4% dos doentes tratados com placebo nas primeiras 12 semanas de tratamento.

Infeções graves

Nos ensaios controlados com placebo, não se observou aumento de incidência de infeções graves (fatais, com risco de vida ou que requereram hospitalização ou antibioterapia intravenosa). Ocorreram infeções graves em 6,3% dos doentes com artrite reumatoide tratados com etanercept durante 48 meses. Estas incluíram abscesso (em vários locais), bacteriemia, bronquite, bursite, celulite, colecistite, diarreia, diverticulite, endocardite (suspeita), gastroenterite, hepatite B, herpes zóster, úlcera nos membros inferiores, infeção na boca, osteomielite, otite, peritonite, pneumonia, pielonefrite, sepsis, artrite séptica, sinusite, infeção cutânea, úlcera cutânea, infeção urinária, vasculite e infeção de feridas. Num estudo controlado com comparadores ativos com a duração de 2 anos, no qual os doentes foram tratados com etanercept isolado, metotrexato isolado ou etanercept em associação com metotrexato, as taxas de infeções graves foram semelhantes entre os grupos de tratamento. No entanto, não se pode excluir que a associação de etanercept com metotrexato possa estar relacionada com um aumento na taxa de infeções.

Não houve diferenças nas taxas de infeção entre os doentes com psoríase em placas tratados com etanercept e os tratados com placebo em ensaios controlados com placebo com uma duração de 24 semanas. As infeções graves que ocorreram nos doentes tratados com etanercept foram celulite, gastroenterite, pneumonia, colecistite, osteomielite, gastrite, apendicite, fasciite estreptocócica, miosite, choque séptico, diverticulite e abscesso. Nos ensaios com dupla ocultação e abertos na artrite psoriática foi notificada uma infeção grave num doente (pneumonia).

Durante a utilização de etanercept foram notificados casos de infeções graves e fatais; os microrganismos causadores notificados incluíram bactérias, micobactérias (incluindo tuberculose), vírus e fungos. Alguns deles ocorreram poucas semanas após o início do tratamento com etanercept em doentes com outras situações clínicas (por ex., diabetes, insuficiência cardíaca congestiva, história

de infecções ativas ou crônicas) concomitantes com a artrite reumatoide (ver secção 4.4). O tratamento com etanercept pode aumentar a mortalidade em doentes com sepsis estabelecida.

Foram notificadas infecções oportunistas em associação com etanercept incluindo infecções invasivas por fungos, parasitas (incluindo protozoários), vírus (incluindo herpes zóster), bactérias (incluindo *Listeria* e *Legionella*), e micobactérias atípicas. Num conjunto de dados combinados de ensaios clínicos, a incidência total de infecções oportunistas foi de 0,09% para os 15.402 indivíduos tratados com etanercept. A taxa de exposição ajustada foi de 0,06 acontecimentos por 100 doentes ano. Na experiência pós-comercialização, aproximadamente metade de todos os casos notificados de infecções oportunistas em todo o mundo foram de infecções fúngicas invasivas. As infecções fúngicas invasivas mais frequentemente notificadas incluíram *Candida*, *Pneumocystis*, *Aspergillus* e *Histoplasma*. As infecções fúngicas invasivas foram responsáveis por mais de metade dos casos fatais entre os doentes que desenvolveram infecções oportunistas. A maioria dos relatos com desfecho fatal ocorreu em doentes com pneumonia por *Pneumocystis*, infecções fúngicas sistêmicas não especificadas e aspergilose (ver secção 4.4).

Autoanticorpos

A presença de anticorpos no soro dos doentes adultos foi analisada em vários momentos. Dos doentes com artrite reumatoide nos quais foi avaliada a presença de anticorpos antinucleares (ANA), a percentagem de doentes que desenvolveram novos ANA positivos ($\geq 1:40$) foi superior nos doentes tratados com etanercept (11%) do que nos doentes tratados com placebo (5%). A percentagem de doentes que desenvolveram novos anticorpos antidupla hélice de ADN positivos foi também superior por radioimunoensaio (15% dos doentes tratados com etanercept comparativamente com 4% dos doentes tratados com placebo) e com o ensaio *Crithidia luciliae* (3% dos doentes tratados com etanercept comparativamente com nenhum dos doentes tratados com placebo). A proporção de doentes tratados com etanercept que desenvolveram anticorpos anticardiolipina aumentou de forma idêntica comparativamente com os doentes tratados com placebo. Desconhece-se o impacto do tratamento prolongado com o etanercept no desenvolvimento de doenças autoimunes.

Foram notificados casos raros de doentes, incluindo aqueles com fator reumatoide positivo, que desenvolveram outros autoanticorpos conjuntamente com uma síndrome tipo lúpus ou erupções cutâneas compatíveis com lúpus cutâneo subagudo ou lúpus discoide pela apresentação clínica e biópsia.

Pancitopenia e anemia aplástica

Após comercialização foram notificados casos de pancitopenia e anemia aplástica, alguns dos quais fatais (ver secção 4.4).

Doença pulmonar intersticial

Em ensaios clínicos controlados de etanercept em todas as indicações, a frequência (proporção da incidência) da doença pulmonar intersticial em doentes tratados com etanercept sem metotrexato concomitante foi de 0,06% (categoria de frequência, rara). Nos ensaios clínicos controlados que permitiram o tratamento concomitante de etanercept com metotrexato, a frequência (proporção da incidência) da doença pulmonar intersticial foi de 0,47% (categoria de frequência, pouco frequente). Após comercialização foram notificados casos de doença pulmonar intersticial (incluindo pneumonite e fibrose pulmonar), alguns dos quais fatais.

Tratamento concomitante com anacinra

Em estudos realizados, observou-se um maior índice de infecções graves quando os doentes adultos receberam tratamento concomitante com etanercept e anacinra comparativamente à utilização isolada de etanercept e 2% dos doentes (3/139) desenvolveram neutropenia (contagem absoluta de neutrófilos $< 1000/\text{mm}^3$). Um doente com neutropenia desenvolveu celulite que resolveu após hospitalização (ver secções 4.4 e 4.5).

Enzimas hepáticas elevadas

Nos períodos em dupla ocultação de ensaios clínicos controlados de etanercept em todas as indicações, a frequência (proporção da incidência) de acontecimentos adversos de enzimas hepáticas elevadas em

doentes tratados com etanercept sem metotrexato concomitante foi de 0,54% (categoria de frequência, pouco frequente). Nos períodos em dupla ocultação de ensaios clínicos controlados que permitiram o tratamento concomitante de etanercept com metotrexato, a frequência (proporção de incidência) de acontecimentos adversos de enzimas hepáticas elevadas foi de 4,18% (categoria de frequência, frequente).

Hepatite autoimune

Em ensaios clínicos controlados de etanercept em todas as indicações, a frequência (proporção da incidência) da hepatite autoimune em doentes tratados com etanercept sem metotrexato concomitante foi de 0,02% (categoria de frequência, rara). Nos ensaios clínicos controlados que permitiram o tratamento concomitante de etanercept com metotrexato, a frequência (proporção da incidência) da hepatite autoimune foi de 0,24% (categoria de frequência, pouco frequente).

População pediátrica

Efeitos indesejáveis em doentes pediátricos com artrite idiopática juvenil

De uma forma geral, os acontecimentos adversos nos doentes pediátricos com artrite idiopática juvenil foram semelhantes em frequência e tipo aos observados em doentes adultos. As diferenças relativamente aos adultos, bem como outras considerações especiais são referidas nos parágrafos seguintes.

Os tipos de infeções observadas em ensaios clínicos em doentes dos 2 aos 18 anos de idade com artrite idiopática juvenil foram, em geral, ligeiras a moderadas e consistentes com as habitualmente observadas em populações pediátricas no ambulatório. Os acontecimentos adversos graves notificados incluíram varicela com sinais e sintomas de meningite asséptica que curou sem sequelas (ver também secção 4.4), apendicite, gastroenterite, depressão/distúrbios da personalidade, úlcera cutânea, esofagite/gastrite, choque séptico por estreptococos do grupo A, diabetes *mellitus* tipo I e infeções dos tecidos moles e das feridas pós-operatórias.

Num ensaio realizado em crianças dos 4 aos 17 anos de idade com artrite idiopática juvenil, 43 das 69 crianças (62%) tiveram uma infeção enquanto tomaram etanercept durante 3 meses do estudo (parte 1 aberto) e a frequência e gravidade das infeções foram idênticas nos 58 doentes que completaram os 12 meses de extensão da terapêutica em ensaio aberto. Os tipos e proporção dos acontecimentos adversos em doentes com artrite idiopática juvenil foram semelhantes aos observados em ensaios com etanercept em doentes adultos com artrite reumatoide e a maioria foram ligeiros. Vários acontecimentos adversos foram notificados com maior frequência nos 69 doentes com artrite idiopática juvenil tratados com etanercept durante 3 meses comparativamente com os 349 doentes adultos com artrite reumatoide. Estes incluíram cefaleias (19% dos doentes; 1,7 acontecimentos por doente ano), náuseas (9%, 1,0 acontecimentos por doente ano), dor abdominal (19%, 0,74 acontecimentos por doente ano) e vômitos (13%, 0,74 acontecimentos por doente ano).

Nos ensaios clínicos em doentes com artrite idiopática juvenil foram notificados 4 casos de síndrome de ativação dos macrófagos.

Efeitos indesejáveis em doentes pediátricos com psoríase em placas

Num estudo com a duração de 48 semanas realizado em 211 crianças com idades compreendidas entre os 4 e os 17 anos com psoríase em placas pediátrica, os acontecimentos adversos notificados foram semelhantes aos observados em estudos anteriores realizados em adultos com psoríase em placas.

Notificação de suspeitas de reações adversas

A notificação de suspeitas de reações adversas após a autorização do medicamento é importante, uma vez que permite uma monitorização contínua da relação benefício-risco do medicamento. Pede-se aos profissionais de saúde que notifiquem quaisquer suspeitas de reações adversas através do sistema nacional de notificação mencionado no [Apêndice V](#).

4.9 Sobredosagem

Durante os estudos clínicos com doentes com artrite reumatoide não foram observadas toxicidades limitativas da dose. O nível de dose mais elevado avaliado foi uma dose de carga, por via intravenosa, de 32 mg/m² seguida de doses de 16 mg/m², por via subcutânea, administradas duas vezes por semana. Um doente com artrite reumatoide administrou, por engano, 62 mg de etanercept por via subcutânea duas vezes por semana durante três semanas sem que tenham surgido efeitos indesejáveis. Não há antídoto conhecido para etanercept.

5. PROPRIEDADES FARMACOLÓGICAS

5.1 Propriedades farmacodinâmicas

Grupo farmacoterapêutico: Imunossuppressores, Inibidores do Fator de Necrose Tumoral alfa (TNF- α), Código ATC: L04AB01

Erelzi é um medicamento biológico similar. Está disponível informação pormenorizada no sítio da internet da Agência Europeia de Medicamentos <https://www.ema.europa.eu>.

O fator de necrose tumoral (TNF) é uma citocina dominante no processo inflamatório da artrite reumatoide. Níveis elevados de TNF observam-se igualmente nas membranas sinoviais e nas placas psoriáticas de doentes com artrite psoriática e no soro e no tecido sinovial de doentes com espondilite anquilosante. Na psoríase em placas, a infiltração por células inflamatórias, incluindo células T, conduz ao aumento dos níveis de TNF nas lesões psoriáticas, comparativamente aos níveis na pele não envolvida. O etanercept é um inibidor competitivo da ligação do TNF aos seus recetores da superfície celular inibindo, deste modo, a atividade biológica do TNF. O TNF e a linfotóxina são citocinas pró-inflamatórias que se ligam a dois recetores distintos da superfície celular: os recetores de fatores de necrose tumoral (TNFRs) de 55-kilodalton (p55) e 75-kilodalton (p75). Ambos os TNFRs existem naturalmente na forma solúvel e ligada à membrana. Pensa-se que os TNFRs solúveis regulem a atividade biológica do TNF.

TNF e linfotóxina existem predominantemente como homotrímeros, com a sua atividade biológica dependente da ligação cruzada dos TNFRs da superfície celular. Recetores solúveis diméricos tais como o etanercept possuem uma maior afinidade para o TNF do que os recetores monoméricos e são inibidores competitivos consideravelmente mais potentes da ligação do TNF aos seus recetores celulares. Além disso, a utilização da região Fc de uma imunoglobulina como elemento de fusão na construção de um recetor dimérico proporciona uma maior semivida sérica.

Mecanismo de ação

Grande parte da patologia articular na artrite reumatoide e na espondilite anquilosante e da patologia cutânea na psoríase em placas é mediada por moléculas pró-inflamatórias que estão ligadas numa rede controlada pelo TNF. Pensa-se que o mecanismo de ação do etanercept se dê por inibição competitiva da ligação do TNF ao TNFR da superfície celular, prevenindo respostas celulares mediadas pelo TNF, tornando-o biologicamente inativo. O etanercept pode também modular as respostas biológicas controladas por outras moléculas em circulação (por ex., citocinas, moléculas de adesão ou proteases) que são induzidas ou reguladas pelo TNF.

Eficácia e segurança clínicas

Esta secção inclui dados de quatro ensaios controlados aleatorizados em adultos com artrite reumatoide, um estudo em adultos com artrite psoriática, um estudo em adultos com espondilite anquilosante, dois estudos em adultos com espondiloartrite axial sem evidência radiográfica, quatro estudos em adultos com psoríase em placas, três estudos na artrite idiopática juvenil e um estudo em doentes pediátricos com psoríase em placas.

Doentes adultos com artrite reumatoide

A eficácia do etanercept foi avaliada num estudo com dupla ocultação, aleatorizado, controlado com placebo. No estudo foram avaliados 234 doentes adultos com artrite reumatoide ativa que falharam a terapêutica com pelo menos um e no máximo quatro fármacos antirreumáticos modificadores da doença (DMARDs). Foram administradas doses de 10 mg ou 25 mg de etanercept ou placebo, por via subcutânea, duas vezes por semana durante 6 meses consecutivos. Os resultados deste ensaio controlado foram expressos em percentagem de melhoria da artrite reumatoide usando o critério de resposta do *American College of Rheumatology* (ACR).

Nos doentes tratados com etanercept as respostas ACR 20 e 50 foram superiores ao 3º e 6º mês comparativamente aos doentes tratados com placebo (ACR 20: etanercept 62% e 59%, placebo 23% e 11% ao 3º e 6º mês, respetivamente; ACR 50: etanercept 41% e 40%, placebo 8% e 5% ao 3º e 6º mês, respetivamente; $p < 0,01$ etanercept vs placebo em todos os momentos de avaliação para as respostas ACR 20 e ACR 50).

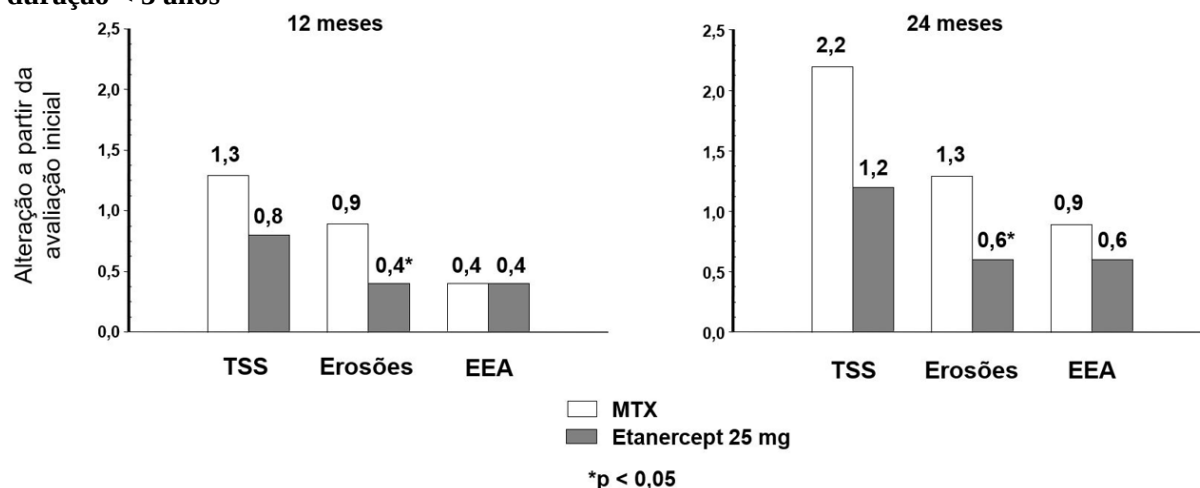
Aproximadamente 15% dos indivíduos que tomaram etanercept atingiram uma resposta ACR 70 ao 3º e ao 6º mês, comparativamente com pouco mais de 5% dos indivíduos no braço do placebo. Entre os doentes a tomar etanercept, as respostas clínicas surgiram em 1 a 2 semanas após o início do tratamento e quase sempre ocorreram até ao 3º mês. Verificou-se uma resposta dependente da dose; os resultados com 10 mg foram intermédios entre os obtidos com placebo e com 25 mg. O etanercept foi significativamente superior ao placebo em todos os componentes dos critérios ACR, bem como em outras medidas da atividade da artrite reumatoide que não estão incluídas nos critérios de resposta da ACR, tais como a rigidez matinal. Durante o ensaio foi efetuado um Questionário de Qualidade de Vida (HAQ), que inclui incapacidade, vitalidade, saúde mental, estado de saúde geral e subdomínios do estado de saúde associados à artrite, de 3 em 3 meses. Todos os subdomínios do HAQ melhoraram nos doentes tratados com etanercept, comparativamente com os controlos, ao 3º e ao 6º mês.

Após a interrupção de etanercept, os sintomas da artrite voltaram geralmente a aparecer durante o 1º mês. Em estudos abertos, a reintrodução do tratamento com etanercept após a interrupção até 24 meses provocou nestes doentes respostas de igual magnitude à dos doentes que tomaram etanercept sem interromper o tratamento. Em ensaios abertos de extensão de tratamento, foram observadas respostas estáveis contínuas até 10 anos quando os doentes foram tratados com etanercept sem interrupção.

A eficácia do etanercept foi comparada com o metotrexato num estudo aleatorizado, controlado com ativo, com avaliações radiográficas em anonimato como objetivo primário, em 632 doentes adultos com artrite reumatoide ativa (< 3 anos de duração) que não tinham sido tratados anteriormente com metotrexato. Foram administradas doses de 10 mg ou 25 mg de etanercept por via subcutânea (SC) duas vezes por semana durante 24 meses. As doses de metotrexato foram sendo aumentadas de 7,5 mg/semana até 20 mg/semana durante as primeiras 8 semanas do ensaio e mantidas durante 24 meses. A melhoria clínica, incluindo o início de ação durante as 2 primeiras semanas, observada com o etanercept 25 mg foi idêntica à observada nos ensaios anteriores e manteve-se durante 24 meses. No início, os doentes apresentavam um grau de incapacidade moderado, com pontuações médias de HAQ de 1,4 a 1,5. O tratamento com etanercept 25 mg causou uma melhoria substancial aos 12 meses, tendo cerca de 44% dos doentes atingido valores normais de HAQ (menos de 0,5). Este benefício manteve-se no 2º ano deste estudo.

Neste estudo, a lesão articular estrutural foi avaliada radiograficamente e expressa como alteração na Pontuação Total de Sharp (TSS) e seus componentes, pontuação da erosão e pontuação do estreitamento do espaço articular (EEA). As radiografias das mãos/punhos e pés foram lidas no início e aos 6, 12 e 24 meses. A dose de 10 mg de etanercept teve sempre menor eficácia nos danos estruturais do que a dose de 25 mg. Etanercept 25 mg foi significativamente superior ao metotrexato na pontuação da erosão aos 12 e aos 24 meses. As diferenças na TTS e EEA não foram estatisticamente significativas entre o metotrexato e o etanercept 25 mg. Os resultados são apresentados na figura seguinte:

Progressão radiográfica: Comparação do etanercept vs metotrexato em doentes com AR de duração < 3 anos



Num outro estudo controlado com ativo, com dupla ocultação e aleatorizado, realizado em 682 doentes adultos com artrite reumatoide ativa com uma duração de 6 meses a 20 anos (mediana de 5 anos) que tiveram uma resposta pouco satisfatória a pelo menos um fármaco antirreumático modificador da doença (DMARD) que não o metotrexato, comparou-se a eficácia clínica, a segurança e a progressão radiográfica em doentes com AR tratados com etanercept isolado (25 mg duas vezes por semana), metotrexato isolado (7,5 a 20 mg por semana, dose mediana 20 mg) e a associação de etanercept e metotrexato iniciado concomitantemente.

Os doentes do grupo tratado com etanercept em associação com o metotrexato tiveram respostas ACR 20, ACR 50 e ACR 70 significativamente superiores e melhoria das pontuações DAS e HAQ às 24ª e 52ª semanas comparativamente aos doentes de qualquer um dos grupos de terapêutica isolada (os resultados são apresentados na tabela seguinte). Também foram observadas vantagens significativas com etanercept em associação com metotrexato comparativamente com etanercept em monoterapia e metotrexato em monoterapia após 24 meses.

Resultados da eficácia clínica após 12 meses: comparação do etanercept vs metotrexato vs etanercept em associação com o metotrexato em doentes com AR com a duração de 6 meses a 20 anos

Objetivo primário	Metotrexato (n = 228)	Etanercept (n = 223)	Etanercept + Metotrexato (n = 231)	
Respostas ACR ^a	ACR 20	58,8%	65,5%	74,5% ^{†, 2}
	ACR 50	36,4%	43,0%	63,2% ^{†, 2}
	ACR 70	16,7%	22,0%	39,8% ^{†, 8}
DAS	Pontuação inicial ^b	5,5	5,7	5,5
	Pontuação na 52 semana ^b	3,0	3,0	2,3 ^{†, φ}
	Remissão ^c	14%	18%	37% ^{†, φ}
HAQ	Inicial	1,7	1,7	1,8
	Semana 52	1,1	1,0	0,8 ^{†, φ}

a: Os doentes que não completaram 12 meses no estudo foram considerados como não tendo respondido ao tratamento.

b: Os valores de DAS são médias.

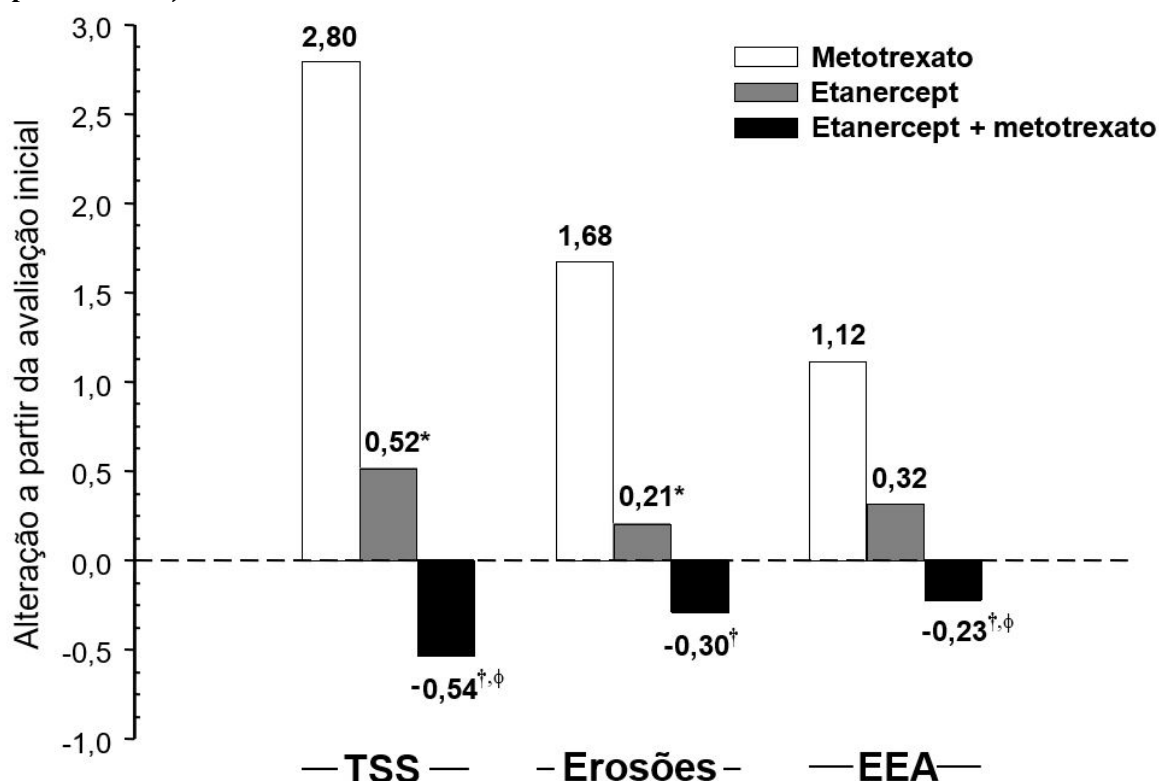
c: Remissão define-se por DAS < 1,6.

Valores-p comparativos emparelhados: [†] = p < 0,05 para comparações de etanercept + metotrexato vs metotrexato e ^φ = p < 0,05 para comparações de etanercept + metotrexato vs etanercept.

A progressão radiográfica após 12 meses foi significativamente menor no grupo tratado com etanercept do que no grupo tratado com metotrexato, ao passo que a associação foi significativamente

melhor que qualquer das monoterapias no retardamento da progressão radiográfica (ver figura seguinte).

Progressão radiográfica: comparação de etanercept vs metotrexato vs etanercept em associação com metotrexato em doentes com AR com uma duração de 6 meses a 20 anos (resultados após 12 meses)



Valores-p comparativos emparelhados: * = $p < 0,05$ para comparações de etanercept vs metotrexato, † = $p < 0,05$ para comparações de etanercept + metotrexato vs metotrexato e ϕ = $p < 0,05$ para comparações de etanercept + metotrexato vs etanercept

Foram também observadas vantagens significativas com etanercept em associação com metotrexato comparativamente com etanercept em monoterapia e metotrexato em monoterapia após 24 meses. Observaram-se igualmente vantagens significativas com etanercept em monoterapia comparativamente com metotrexato em monoterapia após 24 meses.

Numa análise em que todos os doentes que foram retirados do estudo por qualquer motivo foram considerados como tendo progredido, a percentagem de doentes sem progressão (alteração da TSS $\leq 0,5$) após 24 meses no grupo de etanercept em associação com o metotrexato foi mais elevada do que no grupo de etanercept isolado e no de metotrexato isolado (62%, 50% e 36% respetivamente; $p < 0,05$). A diferença entre o grupo de etanercept isolado e o grupo de metotrexato isolado foi significativa ($p < 0,05$). Nos doentes que completaram 24 meses de tratamento no estudo, as taxas de não progressão foram de 78%, 70% e 61%, respetivamente.

A eficácia e segurança de 50 mg de etanercept (duas injeções de 25 mg por via subcutânea) administrados uma vez por semana foram avaliadas num estudo com dupla ocultação, controlado com placebo em 420 doentes com AR ativa. Neste estudo, 53 doentes tomaram placebo, 214 doentes tomaram 50 mg de etanercept uma vez por semana e 153 doentes tomaram 25 mg de etanercept duas vezes por semana. Os perfis de eficácia e segurança dos dois regimes de tratamento com etanercept foram comparáveis à 8ª semana no seu efeito nos sinais e sintomas de AR; os dados na 16ª semana de tratamento não foram comparáveis (não inferiores) entre os dois regimes. Verificou-se que uma injeção de dose única de etanercept 50 mg/ml é bioequivalente a duas injeções simultâneas de 25 mg/ml.

Doentes adultos com artrite psoriática

A eficácia do etanercept foi avaliada num estudo aleatorizado, com dupla ocultação, controlado com placebo em 205 doentes com artrite psoriática. Os doentes tinham entre 18 e 70 anos de idade e apresentavam artrite psoriática ativa (≥ 3 articulações tumefactas e ≥ 3 articulações dolorosas) em, pelo menos, uma das seguintes formas: (1) envolvimento das articulações interfalângicas distais (DIP); (2) artrite poliarticular (ausência de nódulos reumatoides e presença de psoríase); (3) artrite mutilante; (4) artrite psoriática assimétrica; ou (5) anquilose de tipo espondilite. Os doentes apresentavam também psoríase em placas com uma lesão alvo qualificável ≥ 2 cm de diâmetro. Os doentes tinham sido tratados previamente com AINEs (86%), DMARDs (80%) e corticosteroides (24%). Os doentes que se encontravam sob tratamento com metotrexato (estabilizados há pelo menos 2 meses) puderam manter uma dose estável ≤ 25 mg/semana de metotrexato. Foram administradas doses de 25 mg de etanercept (com base nos estudos de dose efetuados em doentes com artrite reumatoide) ou placebo por via subcutânea 2 vezes por semana durante 6 meses. No final do estudo em dupla ocultação, os doentes puderam participar numa extensão do ensaio, a longo prazo, aberto, com uma duração total até 2 anos.

As respostas clínicas foram expressas como percentagem de doentes que atingiram respostas ACR de 20, 50 e 70 e percentagem de doentes com melhoria nos Critérios de Resposta para Artrite Psoriática (PsARC). Os resultados encontram-se resumidos na Tabela seguinte:

Respostas dos doentes com artrite psoriática no ensaio controlado com placebo			
		Percentagem de Doentes	
Resposta para Artrite Psoriática		Placebo n = 104	Etanercept ^a n = 101
ACR 20	3º mês	15	59 ^b
	6º mês	13	50 ^b
ACR 50	3º mês	4	38 ^b
	6º mês	4	37 ^b
ACR 70	3º mês	0	11 ^b
	6º mês	1	9 ^c
PsARC	3º mês	31	72 ^b
	6º mês	23	70 ^b

a: 25 mg etanercept SC, duas vezes por semana

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

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

Nos doentes com artrite psoriática tratados com etanercept, as respostas clínicas foram evidentes na visita inicial (4 semanas) e mantiveram-se durante os 6 meses de terapêutica. O etanercept foi significativamente melhor que o placebo em todas as avaliações da atividade da doença ($p < 0,001$), e as respostas foram semelhantes com e sem terapêutica concomitante com metotrexato. A qualidade de vida em doentes com artrite psoriática foi avaliada em todos os períodos de avaliação utilizando o índice de incapacidade do HAQ. A pontuação do índice de incapacidade melhorou significativamente em todos os períodos de avaliação nos doentes com artrite psoriática tratados com etanercept, relativamente ao placebo ($p < 0,001$).

No estudo na artrite psoriática foram avaliadas as alterações radiográficas. Obtiveram-se radiografias de mãos e punhos no início e aos 6, 12 e 24 meses. A TSS modificada, aos 12 meses, é apresentada na Tabela abaixo. Numa análise em que se considerou que houve progressão de todos os doentes que por qualquer razão desistiram do estudo, a percentagem de doentes sem progressão (alteração da TSS $\leq 0,5$) aos 12 meses foi maior no grupo tratado com etanercept comparativamente ao grupo tratado com placebo (73% vs 47%, respetivamente, $p \leq 0,001$). O efeito do etanercept na progressão radiográfica foi mantido em doentes que continuaram o tratamento durante o segundo ano. Observou-se um atraso nas lesões das articulações periféricas em doentes com envolvimento poliarticular simétrico das articulações.

Média (EP) Anual de Alteração na Pontuação Total de Sharp Inicial

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

EP = erro padrão.

a: p = 0,0001.

O tratamento com etanercept resultou na melhoria da função física durante o período em dupla ocultação, e este benefício manteve-se durante a exposição a longo prazo até 2 anos.

Devido ao reduzido número de doentes estudados, não há evidência suficiente da eficácia do etanercept em doentes com artropatias do tipo espondilite anquilosante e artrite psoriática mutilante.

Não se realizou nenhum estudo em doentes com artrite psoriática com a utilização de um regime com uma dose semanal de 50 mg. A evidência sobre a eficácia, nesta população de doentes, do regime com uma administração semanal, suportou-se em dados de um estudo em doentes com espondilite anquilosante.

Doentes adultos com espondilite anquilosante

A eficácia de etanercept na espondilite anquilosante foi avaliada em 3 estudos aleatórios, com dupla ocultação, comparando etanercept 25 mg administrado duas vezes por semana com placebo. Foram recrutados 401 doentes dos quais 203 foram tratados com etanercept. O ensaio mais amplo (n=277) envolveu doentes com idades entre os 18 e os 70 anos e que tinham espondilite anquilosante ativa definida por uma pontuação ≥ 30 da escala visual analógica (EVA) relativamente à média de duração e intensidade da rigidez matinal e uma pontuação da EVA ≥ 30 para pelo menos 2 dos 3 parâmetros seguintes: avaliação global pelo doente; média dos valores da EVA para a dor dorsolombar noturna e total; média de 10 questões do Índice Funcional de Bath na Espondilite Anquilosante (BASFI). Os doentes em tratamento com DMARDs, AINEs ou corticosteroides puderam continuar a toma destes fármacos em doses estáveis. Doentes com anquilose completa da coluna vertebral não foram incluídos no estudo. Foram administradas doses de 25 mg de etanercept (com base em estudos para determinação da dose em doentes com artrite reumatoide) ou placebo por via subcutânea duas vezes por semana durante 6 meses em 138 doentes.

A medida primária de eficácia (ASAS 20) foi uma melhoria $\geq 20\%$ em pelo menos 3 dos 4 domínios de Avaliação da Espondilite Anquilosante (ASAS) – avaliação global pelo doente, dor dorsolombar, BASFI e inflamação – e ausência de deterioração no domínio restante. As respostas ASAS 50 e ASAS 70 utilizaram os mesmos critérios com uma melhoria de 50% ou 70%, respetivamente. O tratamento com etanercept resultou numa melhoria significativa na ASAS 20, ASAS 50 e ASAS 70 logo nas 2 semanas após o início da terapêutica, comparativamente ao placebo.

Resposta dos doentes com espondilite anquilosante num ensaio controlado com placebo		
	Percentagem de Doentes	
Resposta para Espondilite Anquilosante	Placebo N = 139	Etanercept N = 138
ASAS 20		
2 semanas	22	46 ^a
3 meses	27	60 ^a
6 meses	23	58 ^a
ASAS 50		
2 semanas	7	24 ^a
3 meses	13	45 ^a
6 meses	10	42 ^a
ASAS 70		
2 semanas	2	12 ^b
3 meses	7	29 ^b
6 meses	5	28 ^b

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

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

Entre os doentes com espondilite anquilosante tratados com etanercept, as respostas clínicas foram evidentes no momento da primeira visita (2 semanas) e mantiveram-se durante os 6 meses da terapêutica. As respostas foram semelhantes quer os doentes tenham ou não recebido terapêuticas concomitantes no início do estudo.

Obtiveram-se resultados semelhantes nos 2 ensaios mais pequenos na espondilite anquilosante.

Num quarto estudo a segurança e eficácia de 50 mg de etanercept (duas injeções SC de 25 mg) uma vez por semana vs 25 mg de etanercept duas vezes por semana foram avaliadas num estudo em dupla ocultação, controlado com placebo em 356 doentes com espondilite anquilosante ativa. Os perfis de segurança e eficácia dos regimes de 50 mg uma vez por semana e 25 mg duas vezes por semana foram semelhantes.

Doentes adultos com espondiloartrite axial sem evidência radiográfica

Estudo 1

A eficácia de etanercept em doentes com espondiloartrite axial sem evidência radiográfica (nr-AxSpA) foi avaliada num estudo de 12 semanas, aleatorizado, com dupla ocultação e controlado com placebo. O estudo avaliou 215 doentes adultos (população com intenção de tratar modificada) com nr-AxSpA ativa (18 a 49 anos de idade), definidos como sendo os doentes que cumprem os critérios da classificação ASAS referentes à espondiloartrite axial mas que não cumprem os critérios New York para a EA. Os doentes deveriam igualmente apresentar uma resposta inadequada ou intolerância a dois ou mais AINEs. No período de dupla ocultação, os doentes receberam etanercept 50 mg por semana ou placebo durante 12 semanas. A medida primária de eficácia (ASAS 40) foi uma melhoria de 40% em pelo menos três dos quatro domínios ASAS e ausência de deterioração no domínio restante. O período de dupla ocultação foi seguido por um período em ensaio aberto durante o qual todos os doentes receberam etanercept 50 mg por semana, por mais 92 semanas. Foram obtidas imagens por Ressonância Magnética da articulação sacroilíaca e da coluna de forma a avaliar a inflamação no início do estudo e nas semanas 12 e 104.

O tratamento com etanercept, quando comparado com o placebo, resultou numa melhoria estatisticamente significativa no ASAS 40, ASAS 20 e ASAS 5/6. Uma melhoria significativa foi

também observada na ASAS remissão parcial e BASDAI 50. Os resultados da semana 12 são apresentados na tabela abaixo.

Percentagem de doentes com nr-AxSpA que atingiram os objetivos de eficácia no estudo controlado por placebo.

Respostas Clínicas na Semana 12 no Período de Dupla Ocultação	Placebo N=106 a 109*	Etanercept N=103 a 105*
ASAS** 40	15,7	32,4 ^b
ASAS 20	36,1	52,4 ^c
ASAS 5/6	10,4	33,0 ^a
ASAS remissão parcial	11,9	24,8 ^c
BASDAI***50	23,9	43,8 ^b

*Alguns doentes não forneceram dados completos para cada objetivo

**ASAS=Assessments in Spondyloarthritis International Society

***Bath Ankylosing Spondylitis Disease Activity Index

a: p<0,001, b:<0,01 e c:<0,05, entre etanercept e placebo, respetivamente

Na semana 12, foi observada uma melhoria estatisticamente significativa no resultado SPARCC (*Spondyloarthritis Research Consortium of Canada*) para a articulação sacroilíaca avaliada por ressonância magnética em doentes a receber etanercept. A alteração média ajustada em relação aos valores basais foi de 3,8 para doentes tratados com etanercept (n = 95) comparativamente a 0,8 para doentes tratados com placebo (n = 105) (p< 0,001). Na semana 104, a alteração média em relação ao valor base no resultado SPARCC avaliada por ressonância magnética para todos os indivíduos tratados com etanercept foi de 4,64 para a articulação sacroilíaca (n=153) e 1,40 para a coluna (n=154).

O etanercept demonstrou uma melhoria estatisticamente significativa desde o início do tratamento até à semana 12 relativamente ao placebo na maioria das avaliações de qualidade de vida relacionada com a saúde e função física, incluindo BASFI (*Bath Ankylosing Spondylitis Functional Index*), EuroQol 5D Overall Health State Score e SF-36 Physical Component Score.

As respostas clínicas entre os doentes nr-AxSpA que receberam etanercept eram evidentes na primeira visita (2 semanas) e mantiveram-se durante os 2 anos de terapêutica. As melhorias na função física e na qualidade de vida relacionada com a saúde foram também mantidas durante os 2 anos de terapêutica. Os dados obtidos durante 2 anos não revelaram novos dados de segurança. Na semana 104, de acordo com o New York Radiological Grade modificado, 8 indivíduos tinham progredido para um resultado de Grau 2 bilateral em raio X da coluna, indicativo de espondiloartrite axial.

Estudo 2

Este estudo de Fase 4, multicêntrico, em regime aberto, com 3 períodos avaliou a suspensão e a repetição do tratamento com etanercept em doentes com nr-AxSpA ativa que alcançaram uma resposta adequada (doença inativa definida como uma pontuação inferior a 1,3 no ASDAS-PCR [Índice de Atividade da Doença Espondilite Anquilosante - proteína C reativa]) após 24 semanas de tratamento.

No Período 1, 209 doentes adultos com nr-AxSpA ativa (18 a 49 anos de idade), definidos como aqueles doentes que cumpriam os critérios de classificação da *Assessment of SpondyloArthritis International Society* (ASAS) de espondiloartrite axial (mas que não cumpriam os critérios *New York* modificados para EA), com resultados positivos por RM (inflamação ativa na RM altamente sugestiva de sacroileíte associada a SpA) e/ou PCR-us positiva (definida como proteína C reativa ultrasensível [PCR-us] > 3 mg/l) e sintomas ativos definidos por um ASDAS-PCR superior ou igual a 2,1 na consulta de seleção receberam 50 mg de etanercept por semana em regime aberto mais AINE de fundo com dose estável na dosagem anti-inflamatória melhor tolerada durante 24 semanas. Os doentes também tinham de ter uma resposta inadequada ou intolerância a dois ou mais AINEs. Na Semana 24, 119 (57%) dos doentes alcançaram doença inativa e entraram no Período 2, uma fase de suspensão de 40 semanas, na qual os participantes descontinuaram o etanercept, mantendo o AINE de fundo. A medida da eficácia primária era a ocorrência de uma exacerbação (definida como um ASDAS-VS [velocidade de sedimentação] superior ou igual a 2,1) nas 40 semanas a seguir à suspensão de

etanercept. Os doentes com exacerbação repetiram o tratamento com 50 mg de etanercept por semana durante 12 semanas (Período 3).

No Período 2, a proporção de doentes que tiveram um número de exacerbações ≥ 1 aumentou de 22% (25/112) na semana 4 para 67% (77/115) na semana 40. No geral, 75% (86/115) dos doentes tiveram uma exacerbação a qualquer momento das 40 semanas após a suspensão de etanercept.

O principal objetivo secundário do Estudo 2 era calcular o tempo até à exacerbação após a suspensão de etanercept e, adicionalmente, comparar o tempo até à exacerbação com os doentes do Estudo 1 que cumpriam os requisitos de entrada na fase de suspensão do Estudo 2 e que continuaram com a terapêutica de etanercept.

A mediana do tempo até à exacerbação após a suspensão do etanercept foi de 16 semanas (IC 95%: 13-24 semanas). Menos de 25% dos doentes do Estudo 1 que não suspenderam o tratamento tiveram uma exacerbação durante as 40 semanas equivalentes, tal como no Período 2 do Estudo 2. O tempo até à exacerbação foi significativamente mais curto do ponto de vista estatístico nos participantes que descontinuíaram o tratamento com etanercept (Estudo 2) comparativamente aos participantes que receberam tratamento contínuo com etanercept (Estudo 1), $p < 0,0001$.

Dos 87 doentes que entraram no Período 3 e que repetiram o tratamento com 50 mg de etanercept por semana durante 12 semanas, 62% (54/87) voltaram a alcançar doença inativa, com 50% desses doentes a alcançarem doença inativa em 5 semanas (IC 95%: 4-8 semanas).

Doentes adultos com psoríase em placas

Recomenda-se a utilização de etanercept nestes doentes, tal como descrito na secção 4.1. Doentes “refratários a” na população alvo define-se como apresentando resposta insuficiente (PASI < 50 ou PGA inferior a bom) ou agravamento da doença no decurso do tratamento, tendo sido tratados com uma dose adequada e durante um período suficientemente longo para avaliação da resposta, com pelo menos uma das três principais terapêuticas sistémicas disponíveis.

A eficácia de etanercept versus outras terapêuticas sistémicas em doentes com psoríase moderada a grave (que respondam a outras terapêuticas sistémicas) não foi avaliada em estudos comparativos de etanercept com outras terapêuticas sistémicas. A eficácia e segurança de etanercept foram avaliadas em quatro ensaios aleatorizados, com dupla ocultação, controlados com placebo. O objetivo primário de eficácia em todos os quatro estudos foi a percentagem de doentes em cada grupo de tratamento que atingiram o PASI 75 (i.e., uma melhoria de, pelo menos, 75% na pontuação do Índice de Gravidade e Área da Psoríase a partir dos valores iniciais) após 12 semanas.

O estudo 1 foi um estudo de Fase II em doentes de idade ≥ 18 anos com psoríase em placas ativa mas clinicamente estável com envolvimento $\geq 10\%$ da área corporal. Cento e doze (112) doentes foram distribuídos aleatoriamente para tratamento com 25 mg de etanercept ($n = 57$) ou placebo ($n = 55$) duas vezes por semana durante 24 semanas.

O estudo 2 avaliou 652 doentes com psoríase em placas crónica utilizando os mesmos critérios de inclusão que o estudo 1, acrescentando um índice de gravidade e área da psoríase (PASI) mínimo de 10 durante a seleção. O etanercept foi administrado nas doses de 25 mg uma vez por semana, 25 mg duas vezes por semana ou 50 mg duas vezes por semana durante 6 meses consecutivos. Durante as primeiras 12 semanas do período de tratamento com dupla ocultação, os doentes receberam placebo ou uma das três doses de etanercept acima referidas. Após 12 semanas de tratamento, os doentes do grupo placebo iniciaram o tratamento com etanercept em anônimo (25 mg duas vezes por semana); os doentes dos grupos de tratamento ativo continuaram com a mesma dose até às 24 semanas.

O estudo 3 avaliou 583 doentes e utilizou os mesmos critérios de inclusão que o estudo 2. Neste estudo administrou-se a este grupo de doentes uma dose de 25 mg ou 50 mg de etanercept ou placebo duas vezes por semana, durante 12 semanas, e depois todos os doentes receberam, em ensaio aberto, 25 mg de etanercept duas vezes por semana durante mais 24 semanas.

O estudo 4 avaliou 142 doentes e utilizou critérios de inclusão semelhantes aos dos estudos 2 e 3. Neste estudo os doentes receberam uma dose de 50 mg de etanercept ou placebo uma vez por semana, durante 12 semanas, e depois todos os doentes receberam, em ensaio aberto, 50 mg de etanercept uma vez por semana durante mais 12 semanas.

No estudo 1, o grupo tratado com etanercept apresentou uma percentagem significativamente superior de doentes com uma resposta PASI 75 à 12ª semana (30%) comparativamente ao grupo tratado com placebo (2%) ($p < 0,0001$). À 24ª semana 56% dos doentes no grupo tratado com etanercept tinham atingido o PASI 75 comparativamente a 5% dos doentes tratados com placebo. Os principais resultados dos estudos 2, 3 e 4 são apresentados na tabela seguinte:

Respostas dos doentes com psoríase nos estudos 2, 3 e 4

Resposta (%)	Estudo 2					Estudo 3			Estudo 4		
	Placebo n = 166 semana (sem.) 12	-----Etanercept-----				Placebo n = 193 sem 12	-----Etanercept----		Placebo n = 46 sem 12	----Etanercept----	
		25 mg 2 vezes por semana		50 mg 2 vezes por semana			25 mg 2 vezes por semana	50 mg 2 vezes por semana		50 mg 1 vez por semana	50 mg 1 vez por semana
		n =	n =	n =	n =		n =	n =		n =	n =
		162	162	164	164		196	196		96	90
	sem 12	sem 24 ^a	sem 12	sem 24 ^a		sem 12	sem 12		sem 12	sem. 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 , limpo ou quase limpo	5	34*	39	49*	55	4	39*	57*	4	39*	64

* $p \leq 0,0001$ comparativamente ao placebo

- Não foram efetuadas comparações estatísticas relativamente ao placebo na semana 24 nos estudos 2 e 4 porque o grupo placebo original iniciou o tratamento com etanercept 25 mg duas vezes por semana, ou 50 mg uma vez por semana, desde a semana 13 à semana 24.
- Dermatologist Static Global Assessment*. Limpo ou quase limpo definido por 0 ou 1 numa escala de 0 a 5.

Os doentes com psoríase em placas a quem se administrou etanercept apresentaram respostas significativas, relativamente ao placebo, na primeira visita (2 semanas) as quais se mantiveram ao longo das 24 semanas de tratamento.

O estudo 2 também teve um período de interrupção do fármaco durante o qual os doentes que atingissem uma melhoria do PASI de, pelo menos, 50% à 24ª semana paravam o tratamento. Os doentes fora de tratamento eram observados relativamente ao aparecimento de recorrência ($\text{PASI} \geq 150\%$) e ao tempo de recaída (definida como a perda de, pelo menos, metade da melhoria obtida entre a avaliação inicial e a 24ª semana). Durante o período de interrupção os sintomas de psoríase reapareceram gradualmente, com uma duração mediana até à recaída de 3 meses. Não se observou um exacerbação da recorrência da doença nem acontecimentos adversos graves relacionados com a psoríase. Há algumas evidências que confirmam um benefício no reinício do tratamento com etanercept em doentes que inicialmente responderam ao tratamento.

No estudo 3 a maioria dos doentes (77%) que foram inicialmente aleatorizados para tomar 50 mg duas vezes por semana, seguido de redução da dose à 12ª semana para 25 mg duas vezes por semana, mantiveram a resposta PASI 75 até à 36ª semana. Nos doentes que receberam 25 mg duas vezes por semana ao longo do estudo a resposta PASI 75 continuou a melhorar entre a 12ª e a 36ª semanas.

No estudo 4 o grupo tratado com etanercept teve uma proporção mais elevada de doentes com PASI 75 na 12ª semana (38%) comparativamente com o grupo tratado com placebo (2%) ($p < 0,0001$).

Nos doentes que, ao longo do estudo, receberam 50 mg uma vez por semana, verificou-se uma melhoria contínua das respostas de eficácia tendo 71% atingido um PASI 75 na 24ª semana.

Em estudos abertos a longo prazo (até 34 meses), nos quais etanercept foi administrado sem interrupção, as respostas clínicas foram sustentadas e a segurança foi comparável à dos estudos de curta duração.

Uma análise dos dados dos ensaios clínicos não revelou qualquer característica de base da doença que permitisse auxiliar os médicos na seleção da opção posológica mais apropriada (intermitente ou contínua). Como consequência, a escolha da terapêutica intermitente ou contínua deverá basear-se no julgamento do médico e necessidades individuais do doente.

Anticorpos contra o etanercept

Têm sido detetados anticorpos contra o etanercept no soro de alguns doentes tratados com etanercept. Estes anticorpos têm sido todos não neutralizantes e são geralmente transitórios. Parece não haver correlação entre o desenvolvimento de anticorpos e a resposta clínica ou acontecimentos adversos.

População pediátrica

Doentes pediátricos com artrite idiopática juvenil

A eficácia e a segurança do etanercept foram avaliadas num estudo com duas fases em 69 crianças com artrite idiopática juvenil com progressão poliarticular, que apresentavam uma diversidade de formas iniciais de artrite idiopática juvenil (início poliarticular, pauciarticular, sistémico). Foram recrutados doentes com idades compreendidas entre os 4 e os 17 anos com artrite idiopática juvenil com progressão poliarticular ativa moderada a grave e refratária ou com intolerância ao metotrexato; os doentes mantiveram uma dose fixa de um único anti-inflamatório não esteroide e/ou prednisona (< 0,2 mg/kg/dia ou 10 mg no máximo). Na fase 1, todos os doentes tomaram 0,4 mg/kg (25 mg por dose no máximo) de etanercept por via subcutânea duas vezes por semana. Na fase 2, os doentes com uma resposta clínica no dia 90 foram distribuídos aleatoriamente para continuar a tomar etanercept ou tomar placebo durante 4 meses e avaliados relativamente ao agravamento da doença. As respostas foram medidas utilizando o ACR Pedi 30, definida como melhoria $\geq 30\%$ em pelo menos três de seis e agravamento $\geq 30\%$ em não mais que um de seis critérios nucleares da ARJ, incluindo a contagem de articulações ativas, limitação da mobilidade, avaliação global pelo médico e pelo doente/pais, avaliação funcional e velocidade de sedimentação (VS) dos eritrócitos. O agravamento da doença foi definido como agravamento $\geq 30\%$ em três de seis critérios nucleares da ARJ, melhoria $\geq 30\%$ em não mais que um de seis critérios nucleares da ARJ e no mínimo duas articulações ativas.

Na fase 1 do estudo, 51 dos 69 (74%) doentes apresentaram uma resposta clínica e participaram na fase 2. Na parte 2, 6 dos 25 (24%) doentes que continuaram com etanercept tiveram um agravamento da doença em comparação com 20 dos 26 (77%) doentes que tomaram placebo ($p = 0,007$). Desde o início da fase 2, o tempo médio para o agravamento foi ≥ 116 dias para os doentes que tomaram etanercept e 28 dias para os que tomaram placebo. De entre os doentes que apresentaram uma resposta clínica ao fim dos 90 dias e que entraram na fase 2 do estudo, alguns dos doentes que permaneceram a tomar etanercept continuaram a melhorar do 3º até ao 7º mês, enquanto que aqueles que tomaram placebo não melhoraram.

Num estudo de extensão aberto de segurança, 58 doentes pediátricos do estudo acima (com idades de 4 anos na altura do recrutamento) continuaram a receber etanercept até 10 anos. As taxas de acontecimentos adversos graves e infeções graves não aumentaram com a exposição a longo prazo.

A segurança a longo prazo de etanercept em monoterapia ($n = 103$), etanercept em associação com metotrexato ($n=294$), ou metotrexato em monoterapia ($n=197$) foi avaliada até 3 anos, num registo de 594 crianças com idades compreendidas entre os 2 e os 18 anos com artrite idiopática juvenil, 39 das quais com 2 e 3 anos de idade. No geral, as infeções foram mais frequentemente notificadas em doentes tratados com etanercept comparativamente ao metotrexato em monoterapia (3,8% versus 2%), e as infeções associadas à utilização de etanercept foram de natureza mais grave.

Noutro estudo aberto de braço simples (n = 127), 60 doentes com oligoartrite estendida (OE) (15 doentes com idades compreendidas entre os 2 e os 4 anos, 23 doentes com idades compreendidas entre os 5 e os 11 anos, 22 doentes com idades compreendidas entre os 12 e os 17 anos), 38 doentes com artrite relacionada com entesite (12 a 17 anos de idade) e 29 doentes com artrite psoriática (12 a 17 anos de idade) foram tratados com etanercept com uma dose de 0,8 mg/kg (até um máximo de 50 mg por dose) administrada semanalmente durante 12 semanas. Em cada subtipo da AIJ, a maioria dos doentes atingiu o critério ACR Pedi 30 e demonstrou melhorias clínicas em parâmetros de avaliação secundários tais como o número de articulações com dor e avaliação médica global. O perfil de segurança foi consistente com o observado em outros estudos da AIJ.

Dos 127 doentes do estudo principal, 109 participaram no estudo de extensão aberto e foram seguidos durante 8 anos adicionais, perfazendo um total de até 10 anos. No fim do período de extensão, 84/109 (77%) dos doentes tinham concluído o estudo; 27 (25%) enquanto estavam a tomar etanercept ativamente, 7 (6%) tinham suspenso o tratamento devido a doença ligeira/inativa, 5 (5%) tinham reiniciado o etanercept após uma suspensão anterior do tratamento e 45 (41%) tinham parado de tomar etanercept (mas permaneciam sob observação); 25/109 (23%) dos doentes descontinuaram o estudo permanentemente. As melhorias no estado clínico alcançadas no estudo principal foram, de um modo geral, mantidas para todos os parâmetros de avaliação da eficácia durante todo o período de seguimento. Os doentes a tomar etanercept ativamente podiam entrar num período de suspensão e repetição do tratamento uma vez durante o estudo de extensão com base na avaliação do investigador da resposta clínica. 30 doentes entraram no período de suspensão. Em 17 doentes foi notificada uma exacerbação (definida como $\geq 30\%$ de agravamento em, pelo menos, 3 dos 6 componentes do ACR Pedi com $\geq 30\%$ de melhoria em não mais do que 1 dos restantes 6 componentes e um mínimo de 2 articulações ativas); a mediana do tempo até à exacerbação após a suspensão do etanercept foi de 190 dias. 13 doentes repetiram o tratamento e a mediana do tempo desde a suspensão até à repetição do tratamento foi calculado como sendo de 274 dias. Devido ao pequeno número de pontos temporais, estes resultados devem ser interpretados com precaução.

O perfil de segurança foi consistente com o observado no estudo principal.

Não foram efetuados estudos em doentes com artrite idiopática juvenil para avaliar os efeitos da terapêutica contínua com etanercept, em doentes que não responderam durante os 3 meses do início da terapêutica com etanercept. Adicionalmente, não foram realizados estudos para avaliar os efeitos da redução da dose recomendada de etanercept, após a sua utilização a longo prazo, nos doentes com AIJ.

Doentes pediátricos com psoríase em placas

A eficácia de etanercept foi avaliada num estudo aleatorizado, com dupla ocultação, controlado com placebo realizado em 211 doentes pediátricos com idades compreendidas entre os 4 e os 17 anos com psoríase em placas moderada a grave (definida por uma pontuação sPGA ≥ 3 , com envolvimento de $\geq 10\%$ de BSA e PASI ≥ 12). Os doentes elegíveis tinham antecedentes de tratamento com fototerapia ou terapia sistémica, ou estavam controlados inadequadamente com terapia tópica.

Os doentes receberam 0,8 mg/kg (até 50 mg) de etanercept ou placebo uma vez por semana durante 12 semanas. Na semana 12, um número superior de doentes aleatorizados para tomar etanercept apresentava respostas positivas de eficácia (por ex., PASI 75) comparativamente com os doentes, aleatorizados para tomar placebo.

Resultados às 12 semanas na psoríase em placas em Pediatria

	Etanercept 0,8 mg/kg Uma Vez por Semana (N = 106)	Placebo (N = 105)
PASI 75, n (%)	60 (57%) ^a	12 (11%)
PASI 50, n (%)	79 (75%) ^a	24 (23%)
sPGA “limpo” ou “mínimo”, n (%)	56 (53%) ^a	14 (13%)

Abreviatura: sPGA-static Physician Global Assessment

a: $p < 0,0001$ comparativamente com placebo.

Após o período de tratamento de 12 semanas em dupla ocultação, todos os doentes receberam etanercept 0,8 mg/kg (até 50 mg) uma vez por semana, durante um período adicional de 24 semanas. As respostas observadas durante o período aberto do estudo foram semelhantes às observadas no período de dupla ocultação.

Durante o período de interrupção do tratamento efetuado com distribuição aleatória, um grupo significativamente maior de doentes redistribuídos aleatoriamente para placebo teve uma recaída da doença (perda de resposta PASI 75), comparativamente com os doentes redistribuídos aleatoriamente para etanercept. Com a terapêutica continuada, as respostas foram mantidas até 48 semanas.

Além do estudo acima descrito de 48 semanas, a segurança e efetividade a longo prazo de etanercept 0,8 mg/kg (até 50 mg) uma vez por semana, foram avaliadas num estudo de extensão aberto com 181 indivíduos pediátricos até aos 2 anos, com psoríase em placas. A experiência a longo prazo com etanercept foi na generalidade comparável ao estudo original de 48 semanas e não revelou quaisquer novas informações de segurança.

5.2 Propriedades farmacocinéticas

Os valores séricos de etanercept foram determinados por um método de imunoabsorção enzimática (ELISA) que pode determinar produtos de degradação reativos ao ELISA, tal como o composto que lhes deu origem.

Absorção

O etanercept é lentamente absorvido a partir do local de injeção por via subcutânea, atingindo a concentração máxima aproximadamente 48 horas após uma dose única. A biodisponibilidade absoluta é de 76%. Com duas doses semanais, é esperado que as concentrações no estado estacionário sejam aproximadamente o dobro das observadas após doses únicas. Após uma dose única de 25 mg de etanercept por via subcutânea, a média da concentração sérica máxima observada em voluntários saudáveis foi de $1,65 \pm 0,66 \mu\text{g/ml}$ e os resultados da área sob a curva foram $235 \pm 96,6 \mu\text{g}\cdot\text{h/ml}$.

Os perfis das médias das concentrações séricas no estado estacionário em doentes com AR foram $C_{\text{máx}}$ de 2,4 mg/l vs 2,6 mg/l, C_{min} de 1,2 mg/l vs 1,4 mg/l e AUC parcial de $297 \text{ mg}\cdot\text{h/l}$ vs $316 \text{ mg}\cdot\text{h/l}$ para 50 mg de etanercept uma vez por semana ($n = 21$) vs 25 mg de etanercept duas vezes por semana ($n = 16$), respetivamente. Num ensaio aberto, cruzado, de dose única, com dois tratamentos, em voluntários saudáveis, verificou-se que o etanercept administrado como injeção de dose única de 50 mg/ml é bioequivalente a duas injeções simultâneas de 25 mg/ml.

Na análise farmacocinética de uma população de doentes com espondilite anquilosante, as AUCs do etanercept no estado estacionário foram de $466 \mu\text{g}\cdot\text{h/ml}$ e de $474 \mu\text{g}\cdot\text{h/ml}$ para 50 mg de etanercept uma vez por semana ($n=154$) e 25 mg duas vezes por semana ($n=148$), respetivamente.

Distribuição

É necessário uma curva biexponencial para descrever a curva de concentração vs tempo do etanercept. O volume de distribuição do etanercept no compartimento central é de 7,6 l, enquanto o volume de distribuição no estado estacionário é de 10,4 l.

Eliminação

O etanercept é eliminado lentamente do organismo. A semivida é longa, de aproximadamente 70 horas. A clearance em doentes com artrite reumatoide é de aproximadamente 0,066 l/h, ligeiramente inferior ao valor de 0,11 l/h observado em voluntários saudáveis. A farmacocinética do etanercept em doentes com artrite reumatoide, espondilite anquilosante e doentes com psoríase em placas é semelhante.

Não há diferenças farmacocinéticas aparentes entre o género masculino e feminino.

Linearidade

Não foi formalmente avaliado a proporcionalidade da dose, mas não há saturação aparente da *clearance* sobre o intervalo posológico.

Populações especiais

Compromisso renal

Embora haja eliminação de radioatividade na urina em doentes e voluntários após a administração de etanercept radiomarcado, não foram observadas concentrações aumentadas de etanercept em doentes com compromisso renal agudo. A existência de compromisso renal não requer ajuste posológico.

Afeção hepática

Não foram observadas concentrações aumentadas de etanercept em doentes com falência hepática. A existência de afeção hepática não requer ajuste posológico.

Idosos

O impacto da idade avançada foi estudado na análise farmacocinética populacional das concentrações séricas do etanercept. A clearance e o volume estimados em doentes com idades entre os 65 a 87 anos, foram semelhantes aos estimados em doentes com menos de 65 anos de idade.

População pediátrica

Doentes pediátricos com artrite idiopática juvenil

Num ensaio com etanercept na artrite idiopática juvenil com progressão poliarticular foram administrados 0,4 mg/kg de etanercept duas vezes por semana durante três meses a 69 doentes (idades dos 4 aos 17 anos). Os perfis de concentração sérica foram semelhantes aos observados em doentes adultos com artrite reumatoide. As crianças mais novas (4 anos de idade) tiveram redução da *clearance* (aumento da *clearance* quando normalizada pelo peso) comparativamente às crianças mais velhas (12 anos de idade) e adultos. A simulação da posologia sugere que as crianças mais velhas (10-17 anos de idade) irão ter níveis séricos próximos dos que se obtêm nos adultos, ao passo que as mais novas irão apresentar níveis consideravelmente inferiores.

Doentes pediátricos com psoríase em placas

Foi administrado aos doentes pediátricos com psoríase em placas (com idades compreendidas entre os 4 e os 17 anos) 0,8 mg/kg de etanercept uma vez por semana (até 50 mg por dose, no máximo, por semana) até 48 semanas. As concentrações séricas médias na região de vale da curva no estado estacionário variaram entre 1,6 a 2,1 mcg/ml nas semanas 12, 24 e 48. Estas concentrações médias em doentes pediátricos com psoríase em placas foram semelhantes às concentrações observadas em doentes com artrite idiopática juvenil (tratados com 0,4 mg/kg de etanercept duas vezes por semana, até 50 mg por dose, no máximo, por semana). Estas concentrações médias foram semelhantes às

observadas em doentes adultos com psoríase em placas tratados com 25 mg de etanercept duas vezes por semana.

5.3 Dados de segurança pré-clínica

Nos estudos toxicológicos com etanercept não se observou toxicidade limitativa da dose ou em órgãos alvo. Numa bateria de testes *in vitro* e *in vivo*, o etanercept mostrou ser não genotóxico. Não foram efetuados estudos de carcinogenicidade e avaliações padrão da fertilidade e toxicidade pós-natal com etanercept devido ao desenvolvimento de anticorpos neutralizantes em roedores.

O etanercept não induziu letalidade ou sinais notórios de toxicidade em ratinhos ou ratos após administração, por via subcutânea, de uma dose única de 2.000 mg/kg ou uma dose única, por via intravenosa, de 1000 mg/kg. O etanercept não induziu toxicidade limitativa da dose ou em órgãos alvo em macacos *cynomolgus* após administração por via subcutânea duas vezes por semana durante 4 ou 26 semanas consecutivas de uma dose (15 mg/kg) que resultou em concentrações séricas de fármaco, baseadas na AUC, 27 vezes superiores às obtidas em seres humanos com a dose recomendada de 25 mg.

6. INFORMAÇÕES FARMACÊUTICAS

6.1 Lista dos excipientes

Ácido cítrico anidro
Citrato de sódio di-hidratado
Cloreto de sódio
Sacarose
Cloridrato de L-lisina
Hidróxido de sódio (para ajuste do pH)
Ácido clorídrico (para ajuste do pH)
Água para preparações injetáveis

6.2 Incompatibilidades

Na ausência de estudos de compatibilidade, este medicamento não pode ser misturado com outros medicamentos.

6.3 Prazo de validade

3 anos

6.4 Precauções especiais de conservação

Conservar no frigorífico (2°C - 8°C).

Não congelar.

Manter as seringas pré-cheias e as canetas pré-cheias dentro da embalagem exterior para proteger da luz.

Após retirar a seringa do frigorífico, aguarde aproximadamente 15-30 minutos para permitir que a solução de Erelzi na seringa atinja a temperatura ambiente. Não aqueça de qualquer outra forma. Recomenda-se depois a utilização imediata.

Erelzi pode ser conservado a temperaturas até um máximo de 25°C durante um período único até 4 semanas, após o qual, não poderá ser refrigerado outra vez. Erelzi deve ser rejeitado se não for utilizado dentro de 4 semanas após ser retirado do frigorífico.

6.5 Natureza e conteúdo do recipiente

Erelzi solução injetável em seringa pré-cheia

Seringa de vidro tipo I transparente com agulha de aço inoxidável de calibre 29 G e 12,7 mm com uma proteção da agulha com apoio para os dedos, uma tampa de borracha da agulha (elastômero termoplástico) e um travão de êmbolo de borracha (borracha butílica), contendo 0,5 ml ou 1,0 ml de solução.

As embalagens contêm 1, 2 ou 4 seringas pré-cheias.

As embalagens múltiplas contêm 12 (3 embalagens de 4) seringas pré-cheias de 25 mg ou 50 mg ou 8 (2 embalagens de 4) ou 24 (6 embalagens de 4) seringas pré-cheias de 25 mg de Erelzi.

É possível que não sejam comercializadas todas as apresentações.

Erelzi 50 mg solução injetável em caneta pré-cheia

Erelzi é fornecido numa seringa pré-cheia para utilização única instalada numa caneta de forma triangular com uma janela de visualização e rótulo. A seringa dentro da caneta é feita de vidro Tipo I transparente, com uma agulha de aço inoxidável de calibre 29 G e 12,7 mm e uma tampa interna de borracha da agulha (elastômero termoplástico) e um travão de êmbolo de borracha (borracha butílica), contendo 1,0 ml de solução.

Embalagens de 1, 2 ou 4 canetas pré-cheias.

As embalagens múltiplas contêm 12 (3 embalagens de 4) canetas pré-cheias.

É possível que não sejam comercializadas todas as apresentações.

6.6 Precauções especiais de eliminação e manuseamento

Instruções de utilização e manuseamento de Erelzi em seringa pré-cheia

Antes da administração deve permitir-se que a seringa pré-cheia de Erelzi para utilização única atinja a temperatura ambiente (aproximadamente 15 a 30 minutos). A tampa da agulha não deve ser removida enquanto se permite que a seringa pré-cheia atinja a temperatura ambiente. A solução deve ser límpida a ligeiramente opalescente, incolor a ligeiramente amarelada, podendo conter pequenas partículas de proteína translúcidas ou brancas.

Na secção 7 do folheto informativo, em “Instruções para utilização da seringa pré-cheia de Erelzi” são fornecidas instruções elucidativas para a administração.

Instruções de utilização e manuseamento de Erelzi em caneta pré-cheia

Antes da administração deve permitir-se que a caneta pré-cheia de Erelzi para utilização única atinja a temperatura ambiente (aproximadamente 15 a 30 minutos). A tampa da agulha não deve ser removida enquanto se permite que a caneta pré-cheia atinja a temperatura ambiente. Olhando-se pela janela de visualização, solução deve ser límpida a ligeiramente opalescente, incolor a ligeiramente amarelada, podendo conter pequenas partículas de proteína translúcidas ou brancas.

Na secção 7 do folheto informativo, em “Instruções para utilização da caneta pré-cheia de Erelzi” são fornecidas instruções elucidativas para a administração.

Qualquer medicamento não utilizado ou resíduos devem ser eliminados de acordo com as exigências locais.

7. TITULAR DA AUTORIZAÇÃO DE INTRODUÇÃO NO MERCADO

Sandoz GmbH
Biochemiestrasse 10
6250 Kundl
Áustria

8. NÚMERO(S) DA AUTORIZAÇÃO DE INTRODUÇÃO NO MERCADO

Erelzi 25 mg solução injetável em seringa pré-cheia

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 solução injetável em seringa pré-cheia

EU/1/17/1195/005
EU/1/17/1195/006
EU/1/17/1195/007
EU/1/17/1195/008

Erelzi 50 mg solução injetável em caneta pré-cheia

EU/1/17/1195/009
EU/1/17/1195/010
EU/1/17/1195/011
EU/1/17/1195/012

9. DATA DA PRIMEIRA AUTORIZAÇÃO/RENOVAÇÃO DA AUTORIZAÇÃO DE INTRODUÇÃO NO MERCADO

Data da primeira autorização: 23 de junho de 2017
Data da última renovação: 04 de abril de 2022

10. DATA DA REVISÃO DO TEXTO

Está disponível informação pormenorizada sobre este medicamento no sítio da internet da Agência Europeia de Medicamentos <https://www.ema.europa.eu/>.

ANEXO II

- A. FABRICANTE(S) DA(S) SUBSTÂNCIA(S) ATIVA(S) DE ORIGEM BIOLÓGICA E FABRICANTE(S) RESPONSÁVEL(VEIS) PELA LIBERTAÇÃO DO LOTE**
- B. CONDIÇÕES OU RESTRIÇÕES RELATIVAS AO FORNECIMENTO E UTILIZAÇÃO**
- C. OUTRAS CONDIÇÕES E REQUISITOS DA AUTORIZAÇÃO DE INTRODUÇÃO NO MERCADO**
- D. CONDIÇÕES OU RESTRIÇÕES RELATIVAS À UTILIZAÇÃO SEGURA E EFICAZ DO MEDICAMENTO**

A. FABRICANTE(S) DA(S) SUBSTÂNCIA(S) ATIVA(S) DE ORIGEM BIOLÓGICA E FABRICANTE(S) RESPONSÁVEL(VEIS) PELA LIBERTAÇÃO DO LOTE

Nome e endereço do(s) fabricante(s) da(s) substância(s) ativa(s) de origem biológica

Novartis Pharmaceutical Manufacturing GmbH
Biochemiestrasse 10
6336 Langkampfen
Áustria

Nome e endereço do(s) fabricante(s) responsável(veis) pela libertação do lote

Sandoz GmbH Schaftanau
Biochemiestrasse 10
6336 Langkampfen
Áustria

Novartis Pharmaceutical Manufacturing GmbH
Biochemiestrasse 10
6336 Langkampfen
Áustria

O folheto informativo que acompanha o medicamento tem de mencionar o nome e endereço do fabricante responsável pela libertação do lote em causa.

B. CONDIÇÕES OU RESTRIÇÕES RELATIVAS AO FORNECIMENTO E UTILIZAÇÃO

Medicamento de receita médica restrita, de utilização reservada a certos meios especializados (ver anexo I: Resumo das Características do Medicamento, secção 4.2).

C. OUTRAS CONDIÇÕES E REQUISITOS DA AUTORIZAÇÃO DE INTRODUÇÃO NO MERCADO

- **Relatórios periódicos de segurança (RPS)**

Os requisitos para a apresentação de RPS para este medicamento estão estabelecidos na lista Europeia de datas de referência (lista EURD), tal como previsto nos termos do n.º 7 do artigo 107.º-C da Diretiva 2001/83/CE e quaisquer atualizações subsequentes publicadas no portal europeu de medicamentos.

D. CONDIÇÕES OU RESTRIÇÕES RELATIVAS À UTILIZAÇÃO SEGURA E EFICAZ DO MEDICAMENTO

- **Plano de gestão do risco (PGR)**

O Titular da AIM deve efetuar as atividades e as intervenções de farmacovigilância requeridas e detalhadas no PGR apresentado no Módulo 1.8.2. da autorização de introdução no mercado, e quaisquer atualizações subsequentes do PGR que sejam acordadas.

Deve ser apresentado um PGR atualizado:

- A pedido da Agência Europeia de Medicamentos
- Sempre que o sistema de gestão do risco for modificado, especialmente como resultado da receção de nova informação que possa levar a alterações significativas no perfil benefício-risco

ou como resultado de ter sido atingido um objetivo importante (farmacovigilância ou minimização do risco).

- **Medidas adicionais de minimização do risco**

Antes da utilização de etanercept em cada Estado-Membro, o Titular da Autorização de Introdução no Mercado (AIM) tem de acordar acerca do conteúdo e formato do programa educacional, incluindo os meios de comunicação, as modalidades de distribuição e quaisquer outros aspetos do programa, com a Autoridade Nacional Competente.

O programa educacional destina-se a reduzir o risco de infeções graves e a garantir a rastreabilidade do etanercept.

O titular da AIM deverá garantir que, em cada Estado-Membro no qual o etanercept é comercializado, todos os profissionais de saúde que se espera que venham a prescrever o etanercept e todos os doentes que se espera que venham a utilizar o etanercept tenham acesso a/recebam os seguintes materiais educacionais:

- Cartão do doente
 - o Os cartões do doente são fornecidos aos médicos que prescrevem etanercept para distribuição aos doentes que recebem etanercept. Este cartão fornece as seguintes informações de segurança importantes para os doentes:
 - O tratamento com etanercept pode aumentar o risco de infeção
 - Os sinais ou sintomas destas preocupações de segurança e quando procurar assistência de um profissional de saúde
 - Instruções para registar a marca e o número do lote do medicamento para garantir a rastreabilidade
 - Dados de contacto do prescritor de etanercept

ANEXO III

ROTULAGEM E FOLHETO INFORMATIVO

A. ROTULAGEM

INDICAÇÕES A INCLUIR NO ACONDICIONAMENTO SECUNDÁRIO**CARTONAGEM DA EMBALAGEM UNITÁRIA - SERINGA PRÉ-CHEIA 25 MG****1. NOME DO MEDICAMENTO**

Erelzi 25 mg solução injetável em seringa pré-cheia
etanercept

2. DESCRIÇÃO DA(S) SUBSTÂNCIA(S) ATIVA(S)

Cada seringa pré-cheia contém 25 mg de etanercept.

3. LISTA DOS EXCIPIENTES

Os outros componentes são:
ácido cítrico anidro, citrato de sódio di-hidratado, cloreto de sódio, sacarose, cloridrato de L-lisina,
hidróxido de sódio, ácido clorídrico e água para preparações injetáveis.

4. FORMA FARMACÊUTICA E CONTEÚDO

Solução injetável.

1 seringa pré-cheia

2 seringas pré-cheias

4 seringas pré-cheias

5. MODO E VIA(S) DE ADMINISTRAÇÃO

Consultar o folheto informativo antes de utilizar.
Utilização única.
Via subcutânea

6. ADVERTÊNCIA ESPECIAL DE QUE O MEDICAMENTO DEVE SER MANTIDO FORA DA VISTA E DO ALCANCE DAS CRIANÇAS

Manter fora da vista e do alcance das crianças.

7. OUTRAS ADVERTÊNCIAS ESPECIAIS, SE NECESSÁRIO**8. PRAZO DE VALIDADE**

EXP

9. CONDIÇÕES ESPECIAIS DE CONSERVAÇÃO

Conservar no frigorífico.

Não congelar.

Manter a seringa pré-cheia dentro da embalagem exterior para proteger da luz.

Manter as seringas pré-cheias dentro da embalagem exterior para proteger da luz.

Recorrer ao folheto informativo para alternativas detalhadas de conservação.

10. CUIDADOS ESPECIAIS QUANTO À ELIMINAÇÃO DO MEDICAMENTO NÃO UTILIZADO OU DOS RESÍDUOS PROVENIENTES DESSE MEDICAMENTO, SE APLICÁVEL**11. NOME E ENDEREÇO DO TITULAR DA AUTORIZAÇÃO DE INTRODUÇÃO NO MERCADO**

Sandoz GmbH
Biochemiestrasse 10
6250 Kundl
Áustria

12. NÚMERO(S) DA AUTORIZAÇÃO DE INTRODUÇÃO NO MERCADO

EU/1/17/1195/001 1 seringa pré-cheia

EU/1/17/1195/002 2 seringas pré-cheias

EU/1/17/1195/003 4 seringas pré-cheias

13. NÚMERO DO LOTE

Lot

14. CLASSIFICAÇÃO QUANTO À DISPENSA AO PÚBLICO**15. INSTRUÇÕES DE UTILIZAÇÃO****16. INFORMAÇÃO EM BRAILLE**

Erelzi 25 mg

17. IDENTIFICADOR ÚNICO – CÓDIGO DE BARRAS 2D

Código de barras 2D com identificador único incluído.

18. IDENTIFICADOR ÚNICO – DADOS PARA LEITURA HUMANA
--

PC
SN
NN

INDICAÇÕES A INCLUIR NO ACONDICIONAMENTO SECUNDÁRIO**CARTONAGEM EXTERIOR DA EMBALAGEM MÚLTIPLA (INCLUINDO A CAIXA AZUL) - SERINGA PRÉ-CHEIA 25 MG****1. NOME DO MEDICAMENTO**

Erelzi 25 mg solução injetável em seringa pré-cheia
etanercept

2. DESCRIÇÃO DA(S) SUBSTÂNCIA(S) ATIVA(S)

Cada seringa pré-cheia contém 25 mg de etanercept.

3. LISTA DOS EXCIPIENTES

Os outros componentes são:
ácido cítrico anidro, citrato de sódio di-hidratado, cloreto de sódio, sacarose, cloridrato de L-lisina, hidróxido de sódio, ácido clorídrico e água para preparações injetáveis.

4. FORMA FARMACÊUTICA E CONTEÚDO

Solução injetável.

Embalagem múltipla: 8 (2 embalagens de 4) seringas pré-cheias.
Embalagem múltipla: 12 (3 embalagens de 4) seringas pré-cheias.
Embalagem múltipla: 24 (6 embalagens de 4) seringas pré-cheias.

5. MODO E VIA(S) DE ADMINISTRAÇÃO

Consultar o folheto informativo antes de utilizar.
Utilização única.
Via subcutânea

6. ADVERTÊNCIA ESPECIAL DE QUE O MEDICAMENTO DEVE SER MANTIDO FORA DA VISTA E DO ALCANCE DAS CRIANÇAS

Manter fora da vista e do alcance das crianças.

7. OUTRAS ADVERTÊNCIAS ESPECIAIS, SE NECESSÁRIO**8. PRAZO DE VALIDADE**

EXP

9. CONDIÇÕES ESPECIAIS DE CONSERVAÇÃO

Conservar no frigorífico.
Não congelar.

Manter as seringas pré-cheias dentro da embalagem exterior para proteger da luz.

Recorrer ao folheto informativo para alternativas detalhadas de conservação.

10. CUIDADOS ESPECIAIS QUANTO À ELIMINAÇÃO DO MEDICAMENTO NÃO UTILIZADO OU DOS RESÍDUOS PROVENIENTES DESSE MEDICAMENTO, SE APLICÁVEL**11. NOME E ENDEREÇO DO TITULAR DA AUTORIZAÇÃO DE INTRODUÇÃO NO MERCADO**

Sandoz GmbH
Biochemiestrasse 10
6250 Kundl
Áustria

12. NÚMERO(S) DA AUTORIZAÇÃO DE INTRODUÇÃO NO MERCADO

EU/1/17/1195/013 8 seringas pré-cheias
EU/1/17/1195/004 12 seringas pré-cheias
EU/1/17/1195/014 24 seringas pré-cheias

13. NÚMERO DO LOTE

Lot

14. CLASSIFICAÇÃO QUANTO À DISPENSA AO PÚBLICO**15. INSTRUÇÕES DE UTILIZAÇÃO****16. INFORMAÇÃO EM BRAILLE**

Erelzi 25 mg

17. IDENTIFICADOR ÚNICO – CÓDIGO DE BARRAS 2D

Código de barras 2D com identificador único incluído.

18. IDENTIFICADOR ÚNICO – DADOS PARA LEITURA HUMANA
--

PC
SN
NN

INDICAÇÕES A INCLUIR NO ACONDICIONAMENTO SECUNDÁRIO**CARTONAGEM INTERMÉDIA DA EMBALAGEM MÚLTIPLA (SEM CAIXA AZUL) -
SERINGA PRÉ-CHEIA 25 MG****1. NOME DO MEDICAMENTO**

Erelzi 25 mg solução injetável em seringa pré-cheia
etanercept

2. DESCRIÇÃO DA(S) SUBSTÂNCIA(S) ATIVA(S)

Cada seringa pré-cheia contém 25 mg de etanercept.

3. LISTA DOS EXCIPIENTES

Os outros componentes são:
ácido cítrico anidro, citrato de sódio di-hidratado, cloreto de sódio, sacarose, cloridrato de L-lisina,
hidróxido de sódio, ácido clorídrico e água para preparações injetáveis.

4. FORMA FARMACÊUTICA E CONTEÚDO

Solução injetável.

4 seringas pré-cheias. Componente de uma embalagem múltipla, não pode ser vendido em separado.

5. MODO E VIA(S) DE ADMINISTRAÇÃO

Consultar o folheto informativo antes de utilizar.
Utilização única.
Via subcutânea

**6. ADVERTÊNCIA ESPECIAL DE QUE O MEDICAMENTO DEVE SER MANTIDO
FORA DA VISTA E DO ALCANCE DAS CRIANÇAS**

Manter fora da vista e do alcance das crianças.

7. OUTRAS ADVERTÊNCIAS ESPECIAIS, SE NECESSÁRIO**8. PRAZO DE VALIDADE**

EXP

9. CONDIÇÕES ESPECIAIS DE CONSERVAÇÃO

Conservar no frigorífico.

Não congelar.

Manter as seringas pré-cheias dentro da embalagem exterior para proteger da luz.

Recorrer ao folheto informativo para alternativas detalhadas de conservação.

10. CUIDADOS ESPECIAIS QUANTO À ELIMINAÇÃO DO MEDICAMENTO NÃO UTILIZADO OU DOS RESÍDUOS PROVENIENTES DESSE MEDICAMENTO, SE APLICÁVEL

11. NOME E ENDEREÇO DO TITULAR DA AUTORIZAÇÃO DE INTRODUÇÃO NO MERCADO

Sandoz GmbH
Biochemiestrasse 10
6250 Kundl
Áustria

12. NÚMERO(S) DA AUTORIZAÇÃO DE INTRODUÇÃO NO MERCADO

EU/1/17/1195/013 8 seringas pré-cheias
EU/1/17/1195/004 12 seringas pré-cheias
EU/1/17/1195/014 24 seringas pré-cheias

13. NÚMERO DO LOTE

Lot

14. CLASSIFICAÇÃO QUANTO À DISPENSA AO PÚBLICO

15. INSTRUÇÕES DE UTILIZAÇÃO

16. INFORMAÇÃO EM BRAILLE

Erelzi 25 mg

17. IDENTIFICADOR ÚNICO – CÓDIGO DE BARRAS 2D

Não aplicável.

18. IDENTIFICADOR ÚNICO – DADOS PARA LEITURA HUMANA

Não aplicável.

**INDICAÇÕES MÍNIMAS A INCLUIR NAS EMBALAGENS BLISTER OU FITAS
CONTENTORAS**

PARTE DE TRÁS DO TABULEIRO – SERINGA PRÉ-CHEIA 25 MG

1. NOME DO MEDICAMENTO

Erelzi 25 mg injeção
etanercept

2. NOME DO TITULAR DA AUTORIZAÇÃO DE INTRODUÇÃO NO MERCADO

3. PRAZO DE VALIDADE

EXP

4. NÚMERO DO LOTE

Lot

5. OUTROS

SC
25 mg/0,5 ml

**INDICAÇÕES MÍNIMAS A INCLUIR EM PEQUENAS UNIDADES DE
ACONDICIONAMENTO PRIMÁRIO**

RÓTULO DA SERINGA PRÉ-CHEIA – SERINGA PRÉ-CHEIA 25 MG

1. NOME DO MEDICAMENTO E VIA(S) DE ADMINISTRAÇÃO

Erelzi 25 mg injeção
etanercept
SC

2. MODO DE ADMINISTRAÇÃO

3. PRAZO DE VALIDADE

EXP

4. NÚMERO DO LOTE

Lot

5. CONTEÚDO EM PESO, VOLUME OU UNIDADE

6. OUTROS

INDICAÇÕES A INCLUIR NO ACONDICIONAMENTO SECUNDÁRIO**CARTONAGEM DA EMBALAGEM UNITÁRIA - SERINGA PRÉ-CHEIA 50 MG****1. NOME DO MEDICAMENTO**

Erelzi 50 mg solução injetável em seringa pré-cheia
etanercept

2. DESCRIÇÃO DA(S) SUBSTÂNCIA(S) ATIVA(S)

Cada seringa pré-cheia contém 50 mg de etanercept.

3. LISTA DOS EXCIPIENTES

Os outros componentes são:
ácido cítrico anidro, citrato de sódio di-hidratado, cloreto de sódio, sacarose, cloridrato de L-lisina,
hidróxido de sódio, ácido clorídrico e água para preparações injetáveis.

4. FORMA FARMACÊUTICA E CONTEÚDO

Solução injetável.

1 seringa pré-cheia

2 seringas pré-cheias

4 seringas pré-cheias

5. MODO E VIA(S) DE ADMINISTRAÇÃO

Consultar o folheto informativo antes de utilizar.
Utilização única.
Via subcutânea

6. ADVERTÊNCIA ESPECIAL DE QUE O MEDICAMENTO DEVE SER MANTIDO FORA DA VISTA E DO ALCANCE DAS CRIANÇAS

Manter fora da vista e do alcance das crianças.

7. OUTRAS ADVERTÊNCIAS ESPECIAIS, SE NECESSÁRIO**8. PRAZO DE VALIDADE**

EXP

9. CONDIÇÕES ESPECIAIS DE CONSERVAÇÃO

Conservar no frigorífico.

Não congelar.

Manter a seringa pré-cheia dentro da embalagem exterior para proteger da luz.

Manter as seringas pré-cheias dentro da embalagem exterior para proteger da luz.

Recorrer ao folheto informativo para alternativas detalhadas de conservação.

10. CUIDADOS ESPECIAIS QUANTO À ELIMINAÇÃO DO MEDICAMENTO NÃO UTILIZADO OU DOS RESÍDUOS PROVENIENTES DESSE MEDICAMENTO, SE APLICÁVEL**11. NOME E ENDEREÇO DO TITULAR DA AUTORIZAÇÃO DE INTRODUÇÃO NO MERCADO**

Sandoz GmbH
Biochemiestrasse 10
6250 Kundl
Áustria

12. NÚMERO(S) DA AUTORIZAÇÃO DE INTRODUÇÃO NO MERCADO

EU/1/17/1195/005 1 seringa pré-cheia

EU/1/17/1195/006 2 seringas pré-cheias

EU/1/17/1195/007 4 seringas pré-cheias

13. NÚMERO DO LOTE

Lot

14. CLASSIFICAÇÃO QUANTO À DISPENSA AO PÚBLICO**15. INSTRUÇÕES DE UTILIZAÇÃO****16. INFORMAÇÃO EM BRAILLE**

Erelzi 50 mg

17. IDENTIFICADOR ÚNICO – CÓDIGO DE BARRAS 2D

Código de barras 2D com identificador único incluído.

18. IDENTIFICADOR ÚNICO – DADOS PARA LEITURA HUMANA
--

PC
SN
NN

INDICAÇÕES A INCLUIR NO ACONDICIONAMENTO SECUNDÁRIO**CARTONAGEM EXTERIOR DA EMBALAGEM MÚLTIPLA (INCLUINDO A CAIXA AZUL) - SERINGA PRÉ-CHEIA 50 MG****1. NOME DO MEDICAMENTO**

Erelzi 50 mg solução injetável em seringa pré-cheia
etanercept

2. DESCRIÇÃO DA(S) SUBSTÂNCIA(S) ATIVA(S)

Cada seringa pré-cheia contém 50 mg de etanercept.

3. LISTA DOS EXCIPIENTES

Os outros componentes são:
ácido cítrico anidro, citrato de sódio di-hidratado, cloreto de sódio, sacarose, cloridrato de L-lisina, hidróxido de sódio, ácido clorídrico e água para preparações injetáveis.

4. FORMA FARMACÊUTICA E CONTEÚDO

Solução injetável.

Embalagem múltipla: 12 (3 embalagens de 4) seringas pré-cheias.

5. MODO E VIA(S) DE ADMINISTRAÇÃO

Consultar o folheto informativo antes de utilizar.
Utilização única.
Via subcutânea

6. ADVERTÊNCIA ESPECIAL DE QUE O MEDICAMENTO DEVE SER MANTIDO FORA DA VISTA E DO ALCANCE DAS CRIANÇAS

Manter fora da vista e do alcance das crianças.

7. OUTRAS ADVERTÊNCIAS ESPECIAIS, SE NECESSÁRIO**8. PRAZO DE VALIDADE**

EXP

9. CONDIÇÕES ESPECIAIS DE CONSERVAÇÃO

Conservar no frigorífico.

Não congelar.

Manter as seringas pré-cheias dentro da embalagem exterior para proteger da luz.

Recorrer ao folheto informativo para alternativas detalhadas de conservação.

10. CUIDADOS ESPECIAIS QUANTO À ELIMINAÇÃO DO MEDICAMENTO NÃO UTILIZADO OU DOS RESÍDUOS PROVENIENTES DESSE MEDICAMENTO, SE APLICÁVEL

11. NOME E ENDEREÇO DO TITULAR DA AUTORIZAÇÃO DE INTRODUÇÃO NO MERCADO

Sandoz GmbH
Biochemiestrasse 10
6250 Kundl
Áustria

12. NÚMERO(S) DA AUTORIZAÇÃO DE INTRODUÇÃO NO MERCADO

EU/1/17/1195/008 12 seringas pré-cheias

13. NÚMERO DO LOTE

Lot

14. CLASSIFICAÇÃO QUANTO À DISPENSA AO PÚBLICO

15. INSTRUÇÕES DE UTILIZAÇÃO

16. INFORMAÇÃO EM BRAILLE

Erelzi 50 mg

17. IDENTIFICADOR ÚNICO – CÓDIGO DE BARRAS 2D

Código de barras 2D com identificador único incluído.

18. IDENTIFICADOR ÚNICO – DADOS PARA LEITURA HUMANA

PC
SN
NN

INDICAÇÕES A INCLUIR NO ACONDICIONAMENTO SECUNDÁRIO**CARTONAGEM INTERMÉDIA DA EMBALAGEM MÚLTIPLA (SEM CAIXA AZUL) -
SERINGA PRÉ-CHEIA 50 MG****1. NOME DO MEDICAMENTO**

Erelzi 50 mg solução injetável em seringa pré-cheia
etanercept

2. DESCRIÇÃO DA(S) SUBSTÂNCIA(S) ATIVA(S)

Cada seringa pré-cheia contém 50 mg de etanercept.

3. LISTA DOS EXCIPIENTES

Os outros componentes são:
ácido cítrico anidro, citrato de sódio di-hidratado, cloreto de sódio, sacarose, cloridrato de L-lisina,
hidróxido de sódio, ácido clorídrico e água para preparações injetáveis.

4. FORMA FARMACÊUTICA E CONTEÚDO

Solução injetável.

4 seringas pré-cheias. Componente de uma embalagem múltipla, não pode ser vendido em separado.

5. MODO E VIA(S) DE ADMINISTRAÇÃO

Consultar o folheto informativo antes de utilizar.
Utilização única.
Via subcutânea

**6. ADVERTÊNCIA ESPECIAL DE QUE O MEDICAMENTO DEVE SER MANTIDO
FORA DA VISTA E DO ALCANCE DAS CRIANÇAS**

Manter fora da vista e do alcance das crianças.

7. OUTRAS ADVERTÊNCIAS ESPECIAIS, SE NECESSÁRIO**8. PRAZO DE VALIDADE**

EXP

9. CONDIÇÕES ESPECIAIS DE CONSERVAÇÃO

Conservar no frigorífico.
Não congelar.

Manter as seringas pré-cheias dentro da embalagem exterior para proteger da luz.

Recorrer ao folheto informativo para alternativas detalhadas de conservação.

10. CUIDADOS ESPECIAIS QUANTO À ELIMINAÇÃO DO MEDICAMENTO NÃO UTILIZADO OU DOS RESÍDUOS PROVENIENTES DESSE MEDICAMENTO, SE APLICÁVEL**11. NOME E ENDEREÇO DO TITULAR DA AUTORIZAÇÃO DE INTRODUÇÃO NO MERCADO**

Sandoz GmbH
Biochemiestrasse 10
6250 Kundl
Áustria

12. NÚMERO(S) DA AUTORIZAÇÃO DE INTRODUÇÃO NO MERCADO

EU/1/17/1195/008 12 seringas pré-cheias

13. NÚMERO DO LOTE

Lot

14. CLASSIFICAÇÃO QUANTO À DISPENSA AO PÚBLICO**15. INSTRUÇÕES DE UTILIZAÇÃO****16. INFORMAÇÃO EM BRAILLE**

Erelzi 50 mg

17. IDENTIFICADOR ÚNICO – CÓDIGO DE BARRAS 2D

Não aplicável.

18. IDENTIFICADOR ÚNICO – DADOS PARA LEITURA HUMANA

Não aplicável.

**INDICAÇÕES MÍNIMAS A INCLUIR NAS EMBALAGENS BLISTER OU FITAS
CONTENTORAS**

PARTE DE TRÁS DO TABULEIRO – SERINGA PRÉ-CHEIA 50 MG

1. NOME DO MEDICAMENTO

Erelzi 50 mg injeção
etanercept

2. NOME DO TITULAR DA AUTORIZAÇÃO DE INTRODUÇÃO NO MERCADO

3. PRAZO DE VALIDADE

EXP

4. NÚMERO DO LOTE

Lot

5. OUTROS

SC
50 mg/1,0 ml

**INDICAÇÕES MÍNIMAS A INCLUIR EM PEQUENAS UNIDADES DE
ACONDICIONAMENTO PRIMÁRIO**

RÓTULO DA SERINGA PRÉ-CHEIA – SERINGA PRÉ-CHEIA 50 MG

1. NOME DO MEDICAMENTO E VIA(S) DE ADMINISTRAÇÃO

Erelzi 50 mg injeção
etanercept
SC

2. MODO DE ADMINISTRAÇÃO

3. PRAZO DE VALIDADE

EXP

4. NÚMERO DO LOTE

Lot

5. CONTEÚDO EM PESO, VOLUME OU UNIDADE

6. OUTROS

INDICAÇÕES A INCLUIR NO ACONDICIONAMENTO SECUNDÁRIO**CARTONAGEM DA EMBALAGEM UNITÁRIA - CANETA PRÉ-CHEIA 50 MG****1. NOME DO MEDICAMENTO**

Erelzi 50 mg solução injetável em caneta pré-cheia
etanercept

2. DESCRIÇÃO DA(S) SUBSTÂNCIA(S) ATIVA(S)

Cada caneta pré-cheia contém 50 mg de etanercept.

3. LISTA DOS EXCIPIENTES

Os outros componentes são:
ácido cítrico anidro, citrato de sódio di-hidratado, cloreto de sódio, sacarose, cloridrato de L-lisina,
hidróxido de sódio, ácido clorídrico e água para preparações injetáveis.

4. FORMA FARMACÊUTICA E CONTEÚDO

Solução injetável

1 caneta pré-cheia (SensoReady)

2 canetas pré-cheias (SensoReady)

4 canetas pré-cheias (SensoReady)

5. MODO E VIA(S) DE ADMINISTRAÇÃO

Consultar o folheto informativo antes de utilizar.
Utilização única.
Via subcutânea

6. ADVERTÊNCIA ESPECIAL DE QUE O MEDICAMENTO DEVE SER MANTIDO FORA DA VISTA E DO ALCANCE DAS CRIANÇAS

Manter fora da vista e do alcance das crianças.

7. OUTRAS ADVERTÊNCIAS ESPECIAIS, SE NECESSÁRIO**8. PRAZO DE VALIDADE**

EXP

9. CONDIÇÕES ESPECIAIS DE CONSERVAÇÃO

Conservar no frigorífico.

Não congelar.

Manter a caneta pré-cheia dentro da embalagem exterior para proteger da luz.

Manter as canetas pré-cheias dentro da embalagem exterior para proteger da luz.

Recorrer ao folheto informativo para alternativas detalhadas de conservação.

10. CUIDADOS ESPECIAIS QUANTO À ELIMINAÇÃO DO MEDICAMENTO NÃO UTILIZADO OU DOS RESÍDUOS PROVENIENTES DESSE MEDICAMENTO, SE APLICÁVEL**11. NOME E ENDEREÇO DO TITULAR DA AUTORIZAÇÃO DE INTRODUÇÃO NO MERCADO**

Sandoz GmbH
Biochemiestrasse 10
6250 Kundl
Áustria

12. NÚMERO(S) DA AUTORIZAÇÃO DE INTRODUÇÃO NO MERCADO

EU/1/17/1195/009 1 caneta pré-cheia
EU/1/17/1195/010 2 canetas pré-cheias
EU/1/17/1195/011 4 canetas pré-cheias

13. NÚMERO DO LOTE

Lot

14. CLASSIFICAÇÃO QUANTO À DISPENSA AO PÚBLICO**15. INSTRUÇÕES DE UTILIZAÇÃO****16. INFORMAÇÃO EM BRAILLE**

Erelzi 50 mg

17. IDENTIFICADOR ÚNICO – CÓDIGO DE BARRAS 2D

Código de barras 2D com identificador único incluído.

18. IDENTIFICADOR ÚNICO – DADOS PARA LEITURA HUMANA
--

PC
SN
NN

INDICAÇÕES A INCLUIR NO ACONDICIONAMENTO SECUNDÁRIO**CARTONAGEM EXTERIOR DA EMBALAGEM MÚLTIPLA (INCLUINDO A CAIXA AZUL) - CANETA PRÉ-CHEIA 50 MG****1. NOME DO MEDICAMENTO**

Erelzi 50 mg solução injetável em caneta pré-cheia
etanercept

2. DESCRIÇÃO DA(S) SUBSTÂNCIA(S) ATIVA(S)

Cada caneta pré-cheia contém 50 mg de etanercept.

3. LISTA DOS EXCIPIENTES

Os outros componentes são:
ácido cítrico anidro, citrato de sódio di-hidratado, cloreto de sódio, sacarose, cloridrato de L-lisina, hidróxido de sódio, ácido clorídrico e água para preparações injetáveis.

4. FORMA FARMACÊUTICA E CONTEÚDO

Solução injetável.

Embalagem múltipla: 12 (3 embalagens de 4) canetas pré-cheias (SensoReady)

5. MODO E VIA(S) DE ADMINISTRAÇÃO

Consultar o folheto informativo antes de utilizar.
Utilização única.
Via subcutânea

6. ADVERTÊNCIA ESPECIAL DE QUE O MEDICAMENTO DEVE SER MANTIDO FORA DA VISTA E DO ALCANCE DAS CRIANÇAS

Manter fora da vista e do alcance das crianças.

7. OUTRAS ADVERTÊNCIAS ESPECIAIS, SE NECESSÁRIO**8. PRAZO DE VALIDADE**

EXP

9. CONDIÇÕES ESPECIAIS DE CONSERVAÇÃO

Conservar no frigorífico.
Não congelar.

Manter as canetas pré-cheias dentro da embalagem exterior para proteger da luz.

Recorrer ao folheto informativo para alternativas detalhadas de conservação.

10. CUIDADOS ESPECIAIS QUANTO À ELIMINAÇÃO DO MEDICAMENTO NÃO UTILIZADO OU DOS RESÍDUOS PROVENIENTES DESSE MEDICAMENTO, SE APLICÁVEL**11. NOME E ENDEREÇO DO TITULAR DA AUTORIZAÇÃO DE INTRODUÇÃO NO MERCADO**

Sandoz GmbH
Biochemiestrasse 10
6250 Kundl
Áustria

12. NÚMERO(S) DA AUTORIZAÇÃO DE INTRODUÇÃO NO MERCADO

EU/1/17/1195/012 12 canetas pré-cheias

13. NÚMERO DO LOTE

Lot

14. CLASSIFICAÇÃO QUANTO À DISPENSA AO PÚBLICO**15. INSTRUÇÕES DE UTILIZAÇÃO****16. INFORMAÇÃO EM BRAILLE**

Erelzi 50 mg

17. IDENTIFICADOR ÚNICO – CÓDIGO DE BARRAS 2D

Código de barras 2D com identificador único incluído.

18. IDENTIFICADOR ÚNICO – DADOS PARA LEITURA HUMANA

PC
SN
NN

INDICAÇÕES A INCLUIR NO ACONDICIONAMENTO SECUNDÁRIO**CARTONAGEM INTERMÉDIA DA EMBALAGEM MÚLTIPLA (SEM CAIXA AZUL) -
CANETA PRÉ-CHEIA 50 MG****1. NOME DO MEDICAMENTO**

Erelzi 50 mg solução injetável em caneta pré-cheia
etanercept

2. DESCRIÇÃO DA(S) SUBSTÂNCIA(S) ATIVA(S)

Cada caneta pré-cheia contém 50 mg de etanercept.

3. LISTA DOS EXCIPIENTES

Os outros componentes são:
ácido cítrico anidro, citrato de sódio di-hidratado, cloreto de sódio, sacarose, cloridrato de L-lisina,
hidróxido de sódio, ácido clorídrico e água para preparações injetáveis.

4. FORMA FARMACÊUTICA E CONTEÚDO

Solução injetável.

4 canetas pré-cheias (SensoReady). Componente de uma embalagem múltipla, não pode ser vendido
em separado.

5. MODO E VIA(S) DE ADMINISTRAÇÃO

Consultar o folheto informativo antes de utilizar.
Utilização única.
Via subcutânea

**6. ADVERTÊNCIA ESPECIAL DE QUE O MEDICAMENTO DEVE SER MANTIDO
FORA DA VISTA E DO ALCANCE DAS CRIANÇAS**

Manter fora da vista e do alcance das crianças.

7. OUTRAS ADVERTÊNCIAS ESPECIAIS, SE NECESSÁRIO**8. PRAZO DE VALIDADE**

EXP

9. CONDIÇÕES ESPECIAIS DE CONSERVAÇÃO

Conservar no frigorífico.
Não congelar.

Manter as canetas pré-cheias dentro da embalagem exterior para proteger da luz.

Recorrer ao folheto informativo para alternativas detalhadas de conservação.

10. CUIDADOS ESPECIAIS QUANTO À ELIMINAÇÃO DO MEDICAMENTO NÃO UTILIZADO OU DOS RESÍDUOS PROVENIENTES DESSE MEDICAMENTO, SE APLICÁVEL**11. NOME E ENDEREÇO DO TITULAR DA AUTORIZAÇÃO DE INTRODUÇÃO NO MERCADO**

Sandoz GmbH
Biochemiestrasse 10
6250 Kundl
Áustria

12. NÚMERO(S) DA AUTORIZAÇÃO DE INTRODUÇÃO NO MERCADO

EU/1/17/1195/012 12 canetas pré-cheias

13. NÚMERO DO LOTE

Lot

14. CLASSIFICAÇÃO QUANTO À DISPENSA AO PÚBLICO**15. INSTRUÇÕES DE UTILIZAÇÃO****16. INFORMAÇÃO EM BRAILLE**

Erelzi 50 mg

17. IDENTIFICADOR ÚNICO – CÓDIGO DE BARRAS 2D

Não aplicável.

18. IDENTIFICADOR ÚNICO – DADOS PARA LEITURA HUMANA

Não aplicável.

**INDICAÇÕES MÍNIMAS A INCLUIR EM PEQUENAS UNIDADES DE
ACONDICIONAMENTO PRIMÁRIO**

RÓTULO DA CANETA PRÉ-CHEIA – CANETA PRÉ-CHEIA 50 MG

1. NOME DO MEDICAMENTO E VIA(S) DE ADMINISTRAÇÃO

Erelzi 50 mg injeção
etanercept
SC

2. MODO DE ADMINISTRAÇÃO

3. PRAZO DE VALIDADE

EXP

4. NÚMERO DO LOTE

Lot

5. CONTEÚDO EM PESO, VOLUME OU UNIDADE

50 mg/1,0 ml

6. OUTROS

B. FOLHETO INFORMATIVO

Folheto informativo: Informação para o utilizador

Erelzi 25 mg solução injetável em seringa pré-cheia
Erelzi 50 mg solução injetável em seringa pré-cheia
etanercept

Leia com atenção todo este folheto antes de começar a utilizar este medicamento, pois contém informação importante para si.

- Conserve este folheto. Pode ter necessidade de o ler novamente.
- O seu médico dar-lhe-á também um Cartão do Doente que contém informação de segurança importante que necessita de saber antes de iniciar e durante o tratamento com Erelzi.
- Caso ainda tenha dúvidas, fale com o seu médico, farmacêutico ou enfermeiro.
- Este medicamento foi receitado apenas para si ou para uma criança ao seu cuidado. Não deve dá-lo a outros. O medicamento pode ser-lhes prejudicial mesmo que apresentem os mesmos sinais de doença que os seus, ou os da criança ao seu cuidado.
- Se tiver quaisquer efeitos indesejáveis, incluindo possíveis efeitos indesejáveis não indicados neste folheto, fale com o seu médico ou farmacêutico. Ver secção 4.

O que contém este folheto

1. O que é Erelzi e para que é utilizado
2. O que precisa de saber antes de utilizar Erelzi
3. Como utilizar Erelzi
4. Efeitos indesejáveis possíveis
5. Como conservar Erelzi
6. Conteúdo da embalagem e outras informações
7. Instruções para utilização da seringa pré-cheia de Erelzi

1. O que é Erelzi e para que é utilizado

O Erelzi é um medicamento obtido a partir de duas proteínas humanas. Bloqueia a atividade de outra proteína do organismo que causa inflamação. Erelzi atua diminuindo a inflamação associada a algumas doenças.

Em adultos (com 18 ou mais anos de idade), o Erelzi pode ser utilizado na **artrite reumatoide** moderada ou grave, na **artrite psoriática**, na **espondiloartrite axial** grave incluindo **espondilite anquilosante** grave, e na **psoríase** moderada ou grave - em cada caso, normalmente quando outros tratamentos amplamente utilizados não resultaram suficientemente bem ou não são adequados para si.

Para a **artrite reumatoide**, Erelzi é normalmente utilizado em associação com o metotrexato, embora também possa ser utilizado isoladamente se o tratamento com metotrexato for inadequado para si. Quer utilizado isoladamente ou em associação com o metotrexato, Erelzi pode atrasar as lesões das suas articulações causadas pela artrite reumatoide e melhorar a capacidade para efetuar atividades diárias.

Em doentes com **artrite psoriática** envolvendo múltiplas articulações, Erelzi pode melhorar a sua capacidade para realizar tarefas diárias habituais. Em doentes com **múltiplas articulações simétricas doridas ou inchadas** (por ex., mãos, punhos e pés), Erelzi pode atrasar a lesão estrutural causada pela doença nessas articulações.

Erelzi pode também ser receitado para o tratamento das seguintes doenças em crianças e adolescentes:

- Para os seguintes tipos de artrite idiopática juvenil quando tenham tido uma resposta inadequada ou que não possam tomar metotrexato:

- Poliartrite (fator reumatoide positivo ou negativo) e oligoartrite estendida em doentes a partir dos 2 anos de idade e com um peso de 62,5 kg ou mais.
- Artrite psoriática em doentes a partir dos 12 anos de idade e com um peso de 62,5 kg ou mais.
- Artrite relacionada com entesite em doentes a partir dos 12 anos de idade e com um peso de 62,5 kg ou mais quando tenham tido uma resposta inadequada a outros tratamentos largamente utilizados ou que não os possam tomar
- Psoríase grave em doentes a partir dos 6 anos de idade e com um peso de 62,5 kg ou mais que tenham tido uma resposta inadequada a (ou que não possam tomar) fototerapias ou outras terapêuticas sistêmicas.

2. O que precisa de saber antes de utilizar Erelzi

Não utilize Erelzi

- se tem, ou se a criança ao seu cuidado tem, **alergia ao etanercept** ou a qualquer outro **componente de Erelzi** (indicados na secção 6). Se surgirem, em si ou na criança, reações alérgicas tais como sensação de aperto no peito, pieira, tonturas ou erupção na pele, não volte a administrar Erelzi e contacte imediatamente o seu médico.
- se tiver ou a criança tiver uma **doença grave no sangue** chamada sepsis, ou estiver em risco de a desenvolver. Se tiver dúvidas, fale com o seu médico.
- se tem ou a criança tem uma **infecção de qualquer natureza**. Se tiver dúvidas, fale com o seu médico.

Advertências e precauções

Fale com o seu médico antes de utilizar Erelzi.

- **Reações alérgicas:** Se surgirem, em si ou na criança, reações alérgicas tais como sensação de aperto no peito, pieira, tonturas ou erupção na pele, não volte a administrar Erelzi e contacte imediatamente o seu médico.
- **Infecções/cirurgia:** Se surgir uma nova infecção em si ou na criança ou se vai ser submetido ou se a criança vai ser submetida em breve a uma grande cirurgia, o seu médico poderá querer avaliar o tratamento com Erelzi.
- **Infecções/diabetes:** Informe o seu médico se tem ou se a criança tem uma história de infecções repetidas ou se sofre de diabetes ou outras doenças que aumentem o risco de infecção.
- **Infecções/acompanhamento:** Informe o seu médico de qualquer viagem recente para fora da Europa. Se desenvolver ou a criança desenvolver sintomas de uma infecção como febre, arrepios ou tosse, informe o seu médico imediatamente. O seu médico poderá decidir continuar a acompanhá-lo ou à criança relativamente à presença de infecções após terminar o tratamento com Erelzi.
- **Tuberculose:** Dado que foram comunicados casos de tuberculose em doentes tratados com Erelzi, o seu médico irá verificar se tem sinais e sintomas de tuberculose antes de iniciar o tratamento com Erelzi. Tal poderá incluir uma história clínica completa, um raio X ao tórax e o teste da tuberculina. A realização destes testes deve ser registada no Cartão do Doente. É muito importante que informe o seu médico se alguma vez teve, ou alguma vez a criança teve, tuberculose ou esteve em contacto com alguém que tenha tido tuberculose. Se surgirem sintomas de tuberculose (tais como tosse persistente, perda de peso, apatia, febre ligeira) ou de qualquer outra infecção durante ou após a terapêutica, informe imediatamente o seu médico.
- **Hepatite B:** Informe o seu médico se tem ou teve ou se a criança tem ou teve hepatite B. O seu médico deve efetuar testes para determinar a existência de hepatite B antes de iniciar ou de a criança iniciar o tratamento com Erelzi. O tratamento com Erelzi pode resultar na reativação da

hepatite B em doentes que já tenham estado infetados pelo vírus da hepatite B. Se isso acontecer, deve parar de utilizar Erelzi.

- **Hepatite C:** Informe o seu médico se tem ou se a criança tem hepatite C. O seu médico poderá querer acompanhar o tratamento com Erelzi no caso de a infeção piorar.
- **Doenças do sangue:** Consulte de imediato o seu médico no caso de surgirem, em si ou na criança, sinais ou sintomas tais como febre persistente, dores de garganta, nódos negros, hemorragias ou palidez. Estes sintomas podem indicar a presença de alterações no sangue com risco de vida, podendo obrigar a parar o tratamento com Erelzi.
- **Doenças do sistema nervoso e da visão:** Informe o seu médico se tem ou se a criança tem esclerose múltipla, nevrite ótica (inflamação dos nervos dos olhos) ou mielite transversa (inflamação da medula espinal). O seu médico determinará se o tratamento com Erelzi é adequado.
- **Insuficiência cardíaca congestiva:** Informe o seu médico se tem ou se a criança tem antecedentes de insuficiência cardíaca congestiva, pois nesse caso Erelzi deve ser utilizado com precaução.
- **Cancro:** Informe o seu médico se tem ou teve linfoma (um tipo de cancro das células sanguíneas) ou algum outro tipo de cancro antes de iniciar o tratamento com Erelzi. Doentes com artrite reumatoide grave, que têm a doença por muito tempo, podem ter um risco superior do que a média de desenvolverem linfoma. Crianças e adultos a tomar Erelzi podem ter um risco aumentado de desenvolver linfoma ou outro cancro. Algumas crianças e adolescentes doentes que receberam tratamento com Erelzi ou com outro tipo de medicamentos que atuam do mesmo modo que Erelzi, desenvolveram cancros, incluindo tipos invulgares, que por vezes resultou em morte. Alguns doentes que receberam Erelzi desenvolveram cancro da pele. Informe o seu médico se desenvolver ou se a criança desenvolver qualquer alteração no aspeto da pele ou qualquer crescimento na pele.
- **Varicela:** Informe o seu médico se estiver exposto ou se a criança estiver exposta à varicela durante o tratamento com Erelzi. O seu médico irá determinar se o tratamento preventivo para a varicela é apropriado.
- **Abuso de álcool:** Erelzi não deve ser utilizado para tratamento de hepatite relacionada com o abuso de álcool. Por favor informe o seu médico se tem ou se a criança ao seu cuidado tem antecedentes de abuso de álcool.
- **Granulomatose de Wegener:** Erelzi não é recomendado no tratamento da granulomatose de Wegener, uma doença inflamatória rara. Se tem ou se a criança ao seu cuidado tem granulomatose de Wegener, fale com o seu médico.
- **Medicamentos antidiabéticos:** Informe o seu médico se tem ou a criança tem diabetes ou se está a tomar medicamentos para o tratamento da diabetes. O seu médico decidirá se necessita ou a criança necessita de reduzir a medicação antidiabética durante a administração de Erelzi.

Crianças e adolescentes

Erelzi não é indicado para utilização em crianças e adolescentes com um peso inferior a 62,5 kg.

- **Vacinação:** Se possível, as crianças devem ter todas as vacinas em dia antes de utilizar Erelzi. Algumas vacinas, nomeadamente a vacina oral da pólio, não devem ser administradas durante o tratamento com Erelzi. Por favor, consulte o seu médico antes de receber ou de a criança receber qualquer vacina.

Erelzi não deve ser normalmente utilizado em crianças com poliartrite ou oligoartrite estendida com idade inferior a 2 anos ou com um peso inferior a 62,5kg, ou em crianças com artrite relacionada com entesite ou artrite psoriática com idade inferior a 12 anos ou com um peso inferior a 62,5kg, ou em crianças com psoríase com idade inferior a 6 anos ou com um peso inferior a 62,5kg.

Outros medicamentos e Erelzi

Informe o seu médico ou farmacêutico se estiver a tomar, tiver tomado recentemente ou se vier a tomar (ou a criança) outros medicamentos (incluindo anacinra, abatacept ou sulfassalazina), incluindo medicamentos obtidos sem receita médica.

Não deve, nem a criança, **tomar** Erelzi com medicamentos que contêm as substâncias ativas anacinra ou abatacept.

Gravidez e amamentação

Erelzi deve ser apenas utilizado durante a gravidez se claramente necessário. Se está grávida ou a amamentar, se pensa estar grávida ou planeia engravidar, consulte o seu médico ou farmacêutico antes de tomar este medicamento.

Se tiver tomado Erelzi durante a gravidez, o risco do seu bebé ter uma infeção pode ser maior. Adicionalmente, verificou-se num estudo a ocorrência de um maior número de malformações congénitas em casos em que a mãe tinha recebido etanercept durante a gravidez, em comparação com mães que não receberam etanercept ou outros medicamentos semelhantes (antagonistas do TNF). No entanto não houve nenhum tipo particular de malformações congénitas notificadas. Noutro estudo não foi observado qualquer risco aumentado de malformações congénitas quando a mãe tinha recebido etanercept durante a gravidez. O seu médico irá ajudá-la a decidir se os benefícios do tratamento superam os potenciais riscos para o seu bebé.

Fale com o seu médico se quiser amamentar durante o tratamento com Erelzi. É importante que informe o médico do bebé e outros profissionais de saúde sobre a utilização de Erelzi durante a gravidez e a amamentação, antes que o seu bebé receba qualquer vacina.

Condução de veículos e utilização de máquinas

Não se espera que a utilização de Erelzi afete a capacidade para conduzir ou utilizar máquinas.

Erelzi contém sódio

Este medicamento contém menos do que 1 mmol (23 mg) de sódio por 25 mg ou 50 mg, ou seja, é praticamente “isento de sódio”.

3. Como utilizar Erelzi

Utilize este medicamento exatamente como indicado pelo seu médico. Fale com o seu médico ou farmacêutico se tiver dúvidas.

Fale com o seu médico ou farmacêutico se tiver a impressão de que Erelzi é demasiado forte ou demasiado fraco.

Erelzi está disponível na dosagem de 25 mg e na dosagem de 50 mg.

Utilização em doentes adultos (com 18 ou mais anos de idade)

Artrite reumatoide, artrite psoriática e espondiloartrite axial incluindo espondilite anquilosante

A dose habitual é de 25 mg administrada duas vezes por semana ou 50 mg uma vez por semana, por injeção debaixo da pele. No entanto, o seu médico pode determinar outra frequência para administrar Erelzi.

Psoríase em placas

A dose habitual é de 25 mg duas vezes por semana ou 50 mg uma vez por semana.

Em alternativa, poderá ser prescrita a dose de 50 mg, duas vezes por semana, durante 12 semanas, seguida de 25 mg duas vezes por semana ou 50 mg uma vez por semana.

Com base na sua resposta, o seu médico decidirá durante quanto tempo deverá utilizar Erelzi e se é necessário reiniciar o tratamento. Caso Erelzi não tenha efeito na sua situação após as 12 semanas, o seu médico poderá aconselhá-lo a interromper o tratamento.

Utilização em crianças e adolescentes

A dose e a frequência de administração adequadas para a criança ou adolescente dependem do peso corporal e da doença. O seu médico irá determinar a dose correta para a criança e vai prescrever a dosagem apropriada de etanercept. Os doentes pediátricos com um peso de 62,5 kg ou mais podem receber uma dose de 25 mg administrada duas vezes por semana ou de 50 mg administrada uma vez por semana, utilizando uma seringa pré-cheia ou uma caneta pré-cheia de dose fixa.

Estão disponíveis outros medicamentos à base de etanercept com formas farmacêuticas apropriadas para crianças.

Na poliartrite ou oligoartrite estendida em doentes a partir dos 2 anos de idade e com um peso de 62,5 kg ou mais, ou na artrite relacionada com entesite ou artrite psoriática em doentes a partir dos 12 anos de idade e com um peso de 62,5 kg ou mais, a dose habitual é de 25 mg administrada duas vezes por semana ou 50 mg administrada uma vez por semana.

Na psoríase em doentes a partir dos 6 anos de idade e com um peso de 62,5 kg ou mais, a dose habitual é de 50 mg e deve ser administrada uma vez por semana. No caso de Erelzi não ter efeito sobre o estado da criança após 12 semanas de tratamento, o seu médico poderá dizer-lhe para suspender a utilização deste medicamento.

O seu médico fornecer-lhe-á instruções detalhadas para preparar e medir a dose adequada.

Modo e via de administração

Erelzi é administrado através de uma injeção debaixo da pele (por injeção por via subcutânea).

São fornecidas instruções detalhadas sobre como injetar Erelzi na secção 7, “Instruções para utilização da seringa pré-cheia de Erelzi”.

Não misturar a solução de Erelzi com qualquer outro medicamento.

Para o ajudar a lembrar-se, poderá ser útil escrever numa agenda em que dia(s) da semana deverá ser utilizado Erelzi.

Se utilizar mais Erelzi do que deveria

Se tiver utilizado mais Erelzi do que deveria (quer seja por administrar demasiado numa única ocasião ou por utilização demasiado frequente), **fale com um médico ou farmacêutico de imediato**. Tenha sempre consigo a embalagem exterior do medicamento, mesmo que esteja vazia.

Caso se tenha esquecido de utilizar Erelzi

Se esquecer uma dose deve administrá-la assim que se lembrar, a não ser que a próxima dose programada seja no dia seguinte, pois neste caso não deverá administrar a dose esquecida. Depois, continue a administrar o seu medicamento no(s) dia(s) habitual(ais). Se não se lembrar até ao dia em

que tem de administrar a próxima injeção, não tome uma dose a dobrar (duas doses no mesmo dia) para compensar uma dose que se esqueceu de tomar.

Se parar de utilizar Erelzi

Se parar de utilizar Erelzi os seus sintomas podem reaparecer.

Caso ainda tenha dúvidas sobre a utilização deste medicamento, fale com o seu médico ou farmacêutico.

4. Efeitos indesejáveis possíveis

Como todos os medicamentos, este medicamento pode causar efeitos indesejáveis, embora estes não se manifestem em todas as pessoas.

Reações alérgicas

Se detetar alguma das seguintes situações, não administre mais Erelzi. **Informe o seu médico de imediato ou dirija-se ao serviço de urgências do hospital mais próximo.**

- Dificuldade em engolir ou respirar.
- Inchaço da face, garganta, mãos ou pés.
- Sentimento de nervosismo ou ansiedade, palpitações, súbita vermelhidão da pele e/ou sensação de calor.
- Erupção na pele grave, comichão ou erupção na pele com comichão (elevações avermelhadas ou esbranquiçadas da pele que frequentemente causam comichão).

As reações alérgicas graves são raras. No entanto, qualquer um dos sintomas acima mencionados pode indicar uma reação alérgica a Erelzi, pelo que deve procurar de imediato cuidados médicos.

Efeitos indesejáveis graves

Se detetar alguma das seguintes situações pode necessitar, ou a criança pode necessitar, de cuidados médicos urgentes.

- Sinais de **infecções graves** tais como febre alta acompanhada de tosse, falta de ar, arrepios, fraqueza ou aparecimento de uma área quente, vermelha, hipersensível e dorida, na pele ou articulações;
- Sinais de **doenças do sangue**, tais como hemorragia, nódoas negras ou palidez;
- Sinais de **doenças do sistema nervoso**, tais como dormência ou formigueiro, alterações da visão, dores nos olhos ou aparecimento de fraqueza num braço ou perna;
- Sinais de **insuficiência cardíaca** ou **agravamento de insuficiência cardíaca**, tais como fadiga ou falta de ar com a atividade, inchaço dos tornozelos, sensação de enfartamento no abdómen e pescoço, falta de ar ou tosse noturnas, coloração azulada das unhas e lábios;
- Sinais de **cancro**: os cancros podem afetar qualquer parte do corpo incluindo pele e sangue, e possíveis sinais vão depender no tipo e localização do cancro. Estes sinais podem incluir perda de peso, febre, inchaço (com ou sem dor), tosse persistente, presença de nódulos ou tumores na pele;
- Sinais de **reações autoimunes** (onde os anticorpos são produzidos e podem danificar tecidos normais no corpo), tais como dor, comichão, fraqueza, e disfunção da respiração, pensamento, sensação, ou visão;
- Sinais de **lúpus** e **síndrome do tipo lúpus**, tais como alterações de peso, erupção cutânea persistente, febre, dor nas articulações ou nos músculos, ou fadiga;
- Sinais de **inflamação nas veias sanguíneas**, tais como dor, febre, vermelhidão ou sensação de calor na pele, ou comichão

Estes efeitos indesejáveis são raros ou pouco frequentes, mas são situações graves (algumas das quais podem raramente ser fatais). Se estes sinais ocorrerem, informe o seu médico de imediato ou dirija-se ao serviço de urgências do hospital mais próximo.

Os efeitos indesejáveis conhecidos de Erelzi incluem os seguintes, em grupos de frequência decrescente:

- **Muito frequentes** (podem afetar mais de 1 em 10 pessoas)
Infeções (incluindo constipações, sinusite, bronquite, infeções do trato urinário e infeções da pele); reações no local da injeção (incluindo hemorragia, nódulos negros, vermelhidão, comichão, dor e inchaço) (estas não ocorrem com tanta frequência após o primeiro mês de tratamento; alguns doentes tiveram uma reação num local de injeção utilizado recentemente); e cefaleia.
- **Frequentes** (podem afetar até 1 em 10 pessoas)
Reações alérgicas; febre; erupção na pele; comichão; anticorpos contra tecidos normais (formação de autoanticorpos).
- **Pouco frequentes** (podem afetar até 1 em 100 pessoas)
Infeções graves (incluindo pneumonia, infeções profundas da pele, infeções das articulações, infeção do sangue e infeções em vários locais); agravamento da insuficiência cardíaca congestiva; valor baixo do número de glóbulos vermelhos; valor baixo do número de glóbulos brancos; valor baixo do número de neutrófilos (um tipo de glóbulos brancos); valor baixo do número de plaquetas sanguíneas; cancro da pele (excluindo melanoma); inchaço da pele localizado (angioedema); erupção na pele com comichão (elevações avermelhadas ou esbranquiçadas da pele que frequentemente causam comichão); inflamação ocular; psoríase (aparecimento ou agravamento), inflamação dos vasos sanguíneos afetando múltiplos órgãos; valores de exames laboratoriais da função do fígado elevados (nos doentes que também recebem tratamento com metotrexato, a frequência dos valores de exames laboratoriais da função do fígado elevados, é frequente); cólicas abdominais e dor abdominal, diarreia, perda de peso ou sangue nas fezes (sinais de problemas nos intestinos).
- **Raros** (podem afetar até 1 em 1000 pessoas)
Reações alérgicas graves (incluindo grave inchaço da pele localizado e pieira); linfoma (um tipo de cancro das células sanguíneas); leucemia (cancro que afeta o sangue e a medula óssea); melanoma (um tipo de cancro da pele); valores baixos do número de plaquetas sanguíneas, glóbulos vermelhos e glóbulos brancos simultaneamente; doenças do sistema nervoso (com fraqueza muscular grave e sinais e sintomas idênticos aos da esclerose múltipla ou inflamação dos nervos dos olhos e da medula espinal); tuberculose; novo aparecimento de insuficiência cardíaca congestiva; convulsões; lúpus ou síndrome tipo lúpus (os sintomas podem incluir erupção na pele persistente, febre, dor nas articulações e cansaço); erupção na pele que pode levar a formação de bolhas e descamação graves da pele; reações liquenóides (erupção na pele de cor vermelha-arroxeadada com comichão e/ou linhas de cor branca-acinzentada nas membranas mucosas); inflamação do fígado causada pelo sistema imunitário do corpo (hepatite autoimune, nos doentes que também recebem tratamento com metotrexato a frequência é pouco frequente); doença autoimune que pode afetar os pulmões, pele e nódulos linfáticos (sarcoidose); inflamação ou fibrose dos pulmões (nos doentes que também recebem tratamento com metotrexato a frequência da inflamação ou fibrose dos pulmões é pouco frequente); danos nos filtros minúsculos existentes dentro dos rins, levando a deterioração da função renal (glomerulonefrite).
- **Muito raros** (podem afetar até 1 em 10.000 pessoas)
Falência da medula óssea para a produção de importantes células do sangue.
- **Desconhecido** (a frequência não pode ser calculada a partir dos dados disponíveis)
Carcinoma de células de Merkel (um tipo de cancro da pele); sarcoma de Kaposi (um cancro raro relacionado com a infeção pelo vírus herpes humano 8. O sarcoma de Kaposi aparece mais

frequentemente na forma de lesões cutâneas de cor púrpura); ativação excessiva das células brancas do sangue associadas com inflamação (síndrome de ativação dos macrófagos), recidiva de hepatite B (infecção do fígado); agravamento de uma condição denominada dermatomiosite (debilidade e inflamação muscular acompanhadas de erupção na pele).

Efeitos indesejáveis adicionais em crianças e adolescentes

Os efeitos indesejáveis e as suas frequências vistos em crianças e adolescentes são semelhantes aos descritos acima.

Comunicação de efeitos indesejáveis

Se tiver quaisquer efeitos indesejáveis, incluindo possíveis efeitos indesejáveis não indicados neste folheto, fale com o seu médico, farmacêutico ou enfermeiro. Também poderá comunicar efeitos indesejáveis diretamente através do sistema nacional de notificação mencionado no [Apêndice V](#). Ao comunicar efeitos indesejáveis, estará a ajudar a fornecer mais informações sobre a segurança deste medicamento.

5. Como conservar Erelzi

Manter este medicamento fora da vista e do alcance das crianças.

Não utilize este medicamento após o prazo de validade impresso na embalagem exterior e no rótulo da seringa pré-cheia, após EXP. O prazo de validade corresponde ao último dia do mês indicado.

Conservar no frigorífico (2 °C – 8 °C). Não congelar.

Manter as seringas pré-cheias dentro da embalagem exterior para proteger da luz.

Após retirar a seringa do frigorífico, **aguarde aproximadamente 15 a 30 minutos para permitir que a solução de Erelzi na seringa atinja a temperatura ambiente**. Não aqueça de qualquer outra forma. Recomenda-se depois a utilização imediata.

Erelzi pode ser conservado fora do frigorífico a temperaturas até a um máximo de 25 °C durante um período único até 4 semanas; após o qual, não poderá ser refrigerado outra vez. Erelzi deve ser rejeitado se não for utilizado dentro das 4 semanas após ser retirado do frigorífico. Recomenda-se que sejam registadas a data em que Erelzi é retirado do frigorífico e a data após a qual Erelzi deve ser rejeitado (não mais que 4 semanas após a retirada do frigorífico).

Inspecione a solução contida na seringa. A mesma deve ser límpida ou ligeiramente opalescente, incolor a ligeiramente amarelada, podendo conter pequenas partículas de proteína translúcidas ou brancas. Esta aparência é normal para Erelzi. Não utilize a solução se esta se apresentar com alteração de cor, turva ou se apresentar partículas diferentes das descritas acima. Se tiver dúvidas quanto à aparência da solução, consulte o seu farmacêutico.

Não deite fora quaisquer medicamentos na canalização ou no lixo doméstico. Pergunte ao seu farmacêutico como deitar fora os medicamentos que já não utiliza. Estas medidas ajudarão a proteger o ambiente.

6. Conteúdo da embalagem e outras informações

Qual a composição de Erelzi

A substância ativa é o etanercept.

Cada seringa pré-cheia contém 25 mg de etanercept ou 50 mg de etanercept.

Os outros componentes são ácido cítrico anidro, citrato de sódio di-hidratado, cloreto de sódio, sacarose, cloridrato de L-lisina, hidróxido de sódio, ácido clorídrico e água para preparações injetáveis.

Qual o aspeto de Erelzi e conteúdo da embalagem

Erelzi é fornecido como uma seringa pré-cheia contendo uma solução injetável (injetável) límpida ou ligeiramente opalescente, incolor a ligeiramente amarelada. As seringas pré-cheias são compostas por vidro tipo I, um travão de êmbolo de borracha (borracha butílica), um êmbolo, uma agulha de aço inoxidável de calibre 29 colocada e uma tampa da agulha (elastómero termoplástico). As seringas são fornecidas com uma proteção da agulha automática. Cada embalagem contém 1, 2 ou 4 seringas pré-cheias com uma proteção da agulha, as embalagens múltiplas contêm 12 (3 embalagens de 4) seringas pré-cheias de 25 mg ou 50 mg com uma proteção da agulha ou 8 (2 embalagens de 4) ou 24 (6 embalagens de 4) de seringas pré-cheias de 25 mg com proteção da agulha. É possível que não sejam comercializadas todas as apresentações.

Titular da Autorização de Introdução no Mercado

Sandoz GmbH
Biochemiestrasse 10
6250 Kundl
Áustria

Fabricante

Sandoz GmbH Schafteuau
Biochemiestrasse 10
6336 Langkampfen
Áustria

Novartis Pharmaceutical Manufacturing GmbH
Biochemiestrasse 10
6336 Langkampfen
Áustria

Para quaisquer informações sobre este medicamento, queira contactar o representante local do Titular da Autorização de Introdução no Mercado:

België/Belgique/Belgien

Sandoz nv/sa
Tél/Tel: +32 2 722 97 97

Latvija

Sandoz d.d. Latvia filiāle
Tel: +371 67 892 006

България

Сандоз България КЧТ
Тел.: +359 2 970 47 47

Lietuva

Sandoz Pharmaceuticals d.d filialas
Tel: +370 5 2636 037

Česká republika

Sandoz s.r.o.
Tel: +420 234 142 222

Luxembourg/Luxemburg

Sandoz nv/sa (Belgique/Belgien)
Tél/Tel: +32 2 722 97 97

Danmark/Norge/Ísland/Sverige

Sandoz A/S
Tlf./Tlf/Sími/Tel: +45 63 95 10 00

Magyarország

Sandoz Hungária Kft.
Tel.: +36 1 430 2890

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 81280696

Κύπρος

SANDOZ HELLAS ΜΟΝΟΠΡΟΣΩΠΗ Α.Ε.
(Ελλάδα)
Τηλ: +30 216 600 5000

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 21 11

Slovenská republika

Sandoz d.d. - organizačná zložka
Tel: +421 2 48 20 0600

Suomi/Finland

Sandoz A/S
Puh/Tel: +358 10 6133 400

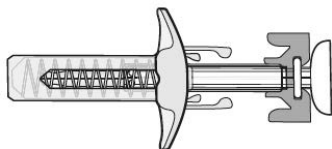
Este folheto foi revisto pela última vez em

Está disponível informação pormenorizada sobre este medicamento no sítio da internet da Agência Europeia de Medicamentos: <https://www.ema.europa.eu>.

7. Instruções para utilização da seringa pré-cheia de Erelzi**Leia TODAS as instruções até ao fim antes de injetar.**

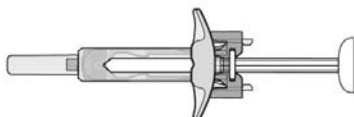
É importante não tentar injetar-se até que tenha sido treinado pelo seu médico, enfermeiro ou farmacêutico. A embalagem contém Erelzi seringa(s) pré-cheia(s) individualmente selada(s) num blister de plástico.

NÃO UTILIZAR



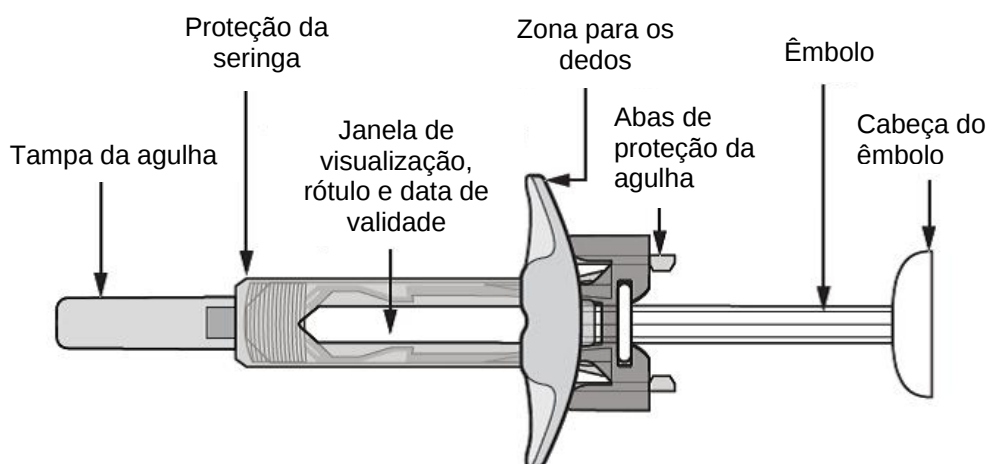
Nesta configuração a proteção da agulha está **ATIVADA**
– NÃO UTILIZE a seringa pré-cheia

PRONTA A UTILIZAR



Nesta configuração a proteção da agulha **NÃO** está **ATIVADA** – UTILIZE a seringa pré-cheia

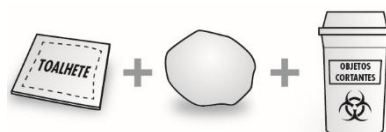
A sua seringa pré-cheia de Erelzi com a proteção da agulha e também a zona para os dedos



Após o medicamento ser injetado, a proteção da agulha será ativada para cobrir a agulha. Isto tem o objetivo de ajudar na proteção dos profissionais de saúde, dos doentes que autoinjetam medicamentos prescritos pelo médico, e cuidadores que ajudam doentes, de lesões acidentais por picada com a agulha.

O que é necessário para a injeção:

- Toalhete com álcool
- Bola de algodão ou gaze
- Contentor para objetos cortantes



Informações importantes de segurança

Cuidado: Mantenha a seringa fora da vista e do alcance das crianças.

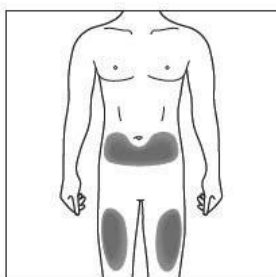
1. Não abra a embalagem exterior até que esteja pronto para usar este medicamento.
2. Não utilize este medicamento se o selo do blister estiver quebrado, pois a sua utilização pode não ser segura.
3. Não agite a seringa.
4. Nunca deixe a seringa onde outros poderão mexer-lhe.
5. A seringa pré-cheia tem uma proteção da agulha que será ativada para cobrir a agulha após a injeção ter terminado. A proteção da agulha ajudará a prevenir lesões por picada com a agulha em qualquer pessoa que manuseie a seringa pré-cheia. Tenha cuidado para não tocar nas abas de proteção da agulha antes de a usar. Ao tocar-lhes a proteção da agulha pode ser ativada demasiado cedo.

6. Não retire a tampa da agulha até pouco antes da administração da injeção.
7. A seringa pré-cheia de Erelzi não pode ser reutilizada. Elimine a seringa pré-cheia de Erelzi imediatamente após administração num contentor para objetos cortantes.
8. Não utilize a seringa se esta tiver caído numa superfície dura ou se tiver caído após ter removido a tampa da agulha.

Conservação da seringa pré-cheia de Erelzi

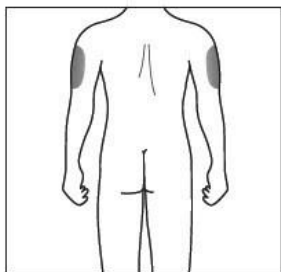
1. Conserve este medicamento selado na sua embalagem exterior para protegê-lo da luz. Conserve no frigorífico entre 2 °C e 8 °C. **NÃO CONGELAR.**
2. Lembre-se de retirar o blister do frigorífico e permita que atinja a temperatura ambiente antes de prepará-la para a injeção (15-30 minutos).
3. Não utilize a seringa após o prazo de validade que está impresso na embalagem exterior ou no rótulo da seringa após “EXP”. Se tiver expirado, devolva a embalagem completa à farmácia.

O local da injeção



O local da injeção é o lugar do corpo onde irá administrar a seringa pré-cheia.

- O local recomendado é a frente das coxas. Também poderá administrar na parte inferior do abdômen, mas **não** na área de 5 centímetros à volta do umbigo.
- Escolha um local diferente para cada vez que administre uma injeção a si próprio.
- Não injete em áreas onde a pele é suave, está ferida, vermelha, a descamar ou dura. Evite áreas com cicatrizes ou estrias. Se tem psoríase **NÃO** deve injetar diretamente em quaisquer manchas ou lesões elevadas, espessas, vermelhas ou descamadas (“lesões psoriáticas da pele”)

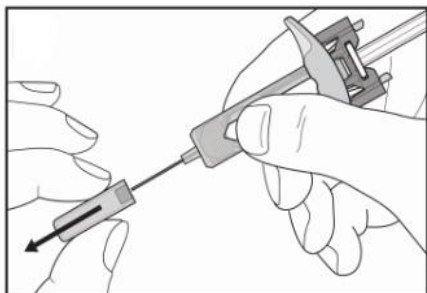


Se for um cuidador a administrar-lhe a injeção, pode também ser administrada na parte exterior dos braços.

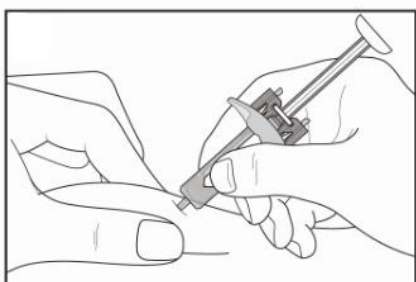
Preparação da seringa pré-cheia de Erelzi

1. Retire o blister do frigorífico e mantenha-a fechada durante cerca de 15-30 minutos para que atinja a temperatura ambiente.
2. Quando estiver preparado para utilizar a seringa, abra o blister e lave as suas mãos com água e sabão.
3. Limpe o local da injeção com um toalhete embebido em álcool.
4. Retire a seringa do blister.
5. Inspeccione a seringa. Poderá observar uma pequena bolha de ar, o que é normal. O líquido deve ser límpido a ligeiramente opalescente, incolor a ligeiramente amarelada e pode conter pequenas partículas de proteína brancas ou quase translúcidas. Este aspeto é normal para Erelzi. Não utilize se o líquido estiver turvo, tiver a cor alterada, ou tiver pedaços ou lascas ou partículas coradas. Não utilize se a seringa estiver partida ou se a proteção da agulha estiver ativada. Em todos estes casos, devolva a embalagem completa à farmácia.

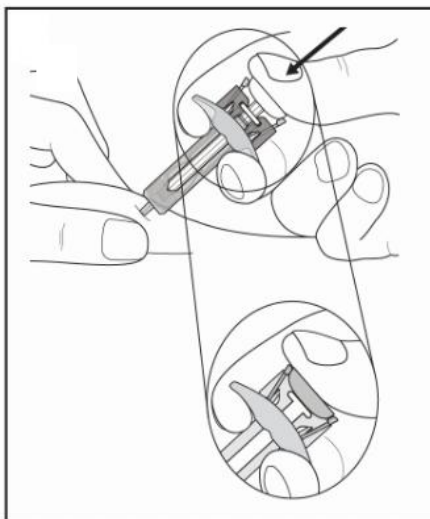
Como utilizar a seringa pré-cheia de Erelzi



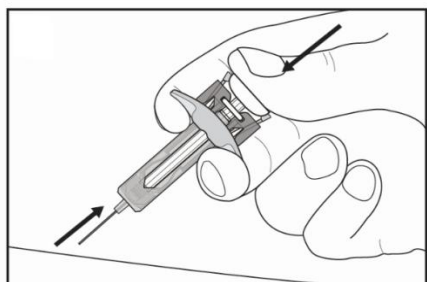
Remova cuidadosamente a tampa da agulha da seringa. Deite fora a tampa da agulha. Poderá observar uma pequena gota de líquido na extremidade de agulha. Isso é normal.



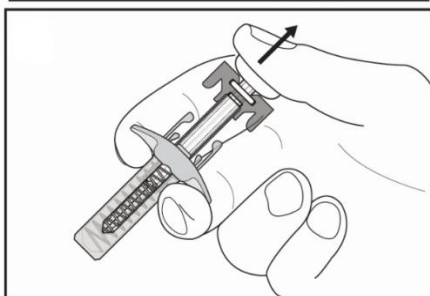
Aperte suavemente a pele no local da injeção e insira a agulha, como demonstrado. Empurre a agulha de forma a garantir que o medicamento pode ser administrado totalmente.



Segure a seringa na zona dos dedos como demonstrado. Pressione o êmbolo **lentamente** e **completamente** até que a cabeça do êmbolo esteja entre as abas de proteção da agulha. Mantenha o êmbolo totalmente pressionado enquanto segura a seringa no local, durante 5 segundos.



Mantenha o êmbolo pressionado enquanto retira cuidadosamente a seringa do local da injeção.



Liberte lentamente o êmbolo permitindo que a proteção da agulha cubra automaticamente a agulha exposta. Pode haver uma pequena quantidade de sangue no local da injeção. Pode pressionar uma bola de algodão ou gaze no local da injeção e segurá-la durante 10 segundos. Não esfregue o local da injeção. Pode cobrir o local da injeção com um pequeno curativo adesivo, se necessário.

Instruções para eliminação



Deite fora a seringa num contentor para objetos cortantes (fechado, resistente a perfurações). Para salvaguardar a sua saúde e segurança, e a dos outros, as seringas usadas **nunca devem** ser reutilizadas.

Se tiver quaisquer questões, fale com um médico, enfermeiro ou farmacêutico que esteja familiarizado com Erelzi.

Folheto informativo: Informação para o utilizador

Erelzi 50 mg solução injetável em caneta pré-cheia etanercept

Leia com atenção todo este folheto antes de começar a utilizar este medicamento, pois contém informação importante para si.

- Conserve este folheto. Pode ter necessidade de o ler novamente.
- O seu médico dar-lhe-á também um Cartão do Doente que contém informação de segurança importante que necessita de saber antes de iniciar e durante o tratamento com Erelzi.
- Caso ainda tenha dúvidas, fale com o seu médico, farmacêutico ou enfermeiro.
- Este medicamento foi receitado apenas para si ou para uma criança ao seu cuidado. Não deve dá-lo a outros. O medicamento pode ser-lhes prejudicial mesmo que apresentem os mesmos sinais de doença que os seus, ou os da criança ao seu cuidado.
- Se tiver quaisquer efeitos indesejáveis, incluindo possíveis efeitos indesejáveis não indicados neste folheto, fale com o seu médico ou farmacêutico. Ver secção 4.

O que contém este folheto

1. O que é Erelzi e para que é utilizado
2. O que precisa de saber antes de utilizar Erelzi
3. Como utilizar Erelzi
4. Efeitos indesejáveis possíveis
5. Como conservar Erelzi
6. Conteúdo da embalagem e outras informações
7. Instruções para utilização da caneta pré-cheia de Erelzi

1. O que é Erelzi e para que é utilizado

O Erelzi é um medicamento obtido a partir de duas proteínas humanas. Bloqueia a atividade de outra proteína do organismo que causa inflamação. Erelzi atua diminuindo a inflamação associada a algumas doenças.

Em adultos (com 18 ou mais anos de idade), o Erelzi pode ser utilizado na **artrite reumatoide** moderada ou grave, na **artrite psoriática**, na **espondiloartrite axial** grave incluindo **espondilite anquilosante** grave e **psoríase** moderada ou grave – em cada caso, normalmente quando outros tratamentos amplamente utilizados não resultaram suficientemente bem ou não são adequados para si.

Para a **artrite reumatoide**, Erelzi é normalmente utilizado em associação com o metotrexato, embora também possa ser utilizado isoladamente se o tratamento com metotrexato for inadequado para si. Quer utilizado isoladamente ou em associação com o metotrexato, Erelzi pode atrasar as lesões das suas articulações causadas pela artrite reumatoide e melhorar a capacidade para efetuar atividades diárias.

Em doentes com **artrite psoriática** envolvendo múltiplas articulações, Erelzi pode melhorar a sua capacidade para realizar tarefas diárias habituais.

Em doentes com **múltiplas articulações simétricas doridas ou inchadas** (por ex., mãos, punhos e pés), Erelzi pode atrasar a lesão estrutural causada pela doença nessas articulações.

Erelzi pode também ser receitado para o tratamento das seguintes doenças em crianças e adolescentes:

- Para os seguintes tipos de artrite idiopática juvenil quando tenham tido uma resposta inadequada ou que não possam tomar metotrexato:
 - Poliartrite (fator reumatoide positivo ou negativo) e oligoartrite estendida em doentes a partir dos 2 anos de idade e com um peso de 62,5 kg ou mais.
 - Artrite psoriática em doentes a partir dos 12 anos de idade e com um peso de 62,5 kg ou mais.
- Artrite relacionada com entesite em doentes a partir dos 12 anos de idade e com um peso de 62,5 kg ou mais quando tenham tido uma resposta inadequada a outros tratamentos largamente utilizados ou que não os possam tomar
- Psoríase grave em doentes a partir dos 6 anos de idade e com um peso de 62,5 kg ou mais que tenham tido uma resposta inadequada a (ou que não possam tomar) fototerapias ou outras terapêuticas sistémicas.

2. O que precisa de saber antes de utilizar Erelzi

Não utilize Erelzi

- se tem, ou se a criança ao seu cuidado tem, alergia ao etanercept ou a qualquer outro componente de Erelzi (indicados na secção 6). Se surgirem, em si ou na criança, reações alérgicas tais como sensação de aperto no peito, pieira, tonturas ou erupção na pele, não volte a administrar Erelzi e contacte imediatamente o seu médico.
- se tiver, ou a criança tiver, uma doença grave no sangue chamada sepsis, ou estiver em risco de a desenvolver. Se tiver dúvidas, fale com o seu médico.
- se tem, ou a criança tem, uma infeção de qualquer natureza. Se tiver dúvidas, fale com o seu médico.

Advertências e precauções

Fale com o seu médico antes de utilizar Erelzi.

- **Reações alérgicas:** Se surgirem, em si ou na criança, reações alérgicas tais como sensação de aperto no peito, pieira, tonturas ou erupção na pele, não volte a administrar Erelzi e contacte imediatamente o seu médico.
- **Infeções/cirurgia:** Se surgir uma nova infeção em si ou na criança ou se vai ser submetido ou se a criança vai ser submetida em breve a uma grande cirurgia, o seu médico poderá querer avaliar o tratamento com Erelzi.
- **Infeções/diabetes:** Informe o seu médico se tem ou se a criança tem uma história de infeções repetidas ou se sofre de diabetes ou outras doenças que aumentem o risco de infeção.
- **Infeções/acompanhamento:** Informe o seu médico de qualquer viagem recente para fora da Europa. Se desenvolver ou a criança desenvolver sintomas de uma infeção como febre, arrepios ou tosse, informe o seu médico imediatamente. O seu médico poderá decidir continuar a acompanhá-lo ou à criança relativamente à presença de infeções após terminar o tratamento com Erelzi.
- **Tuberculose:** Dado que foram comunicados casos de tuberculose em doentes tratados com Erelzi, o seu médico irá verificar se tem sinais e sintomas de tuberculose antes de iniciar o tratamento com Erelzi. Tal poderá incluir uma história clínica completa, um raio X ao tórax e o teste da tuberculina. A realização destes testes deve ser registada no Cartão do Doente. É muito importante que informe o seu médico se alguma vez teve, ou alguma vez a criança teve, tuberculose ou esteve em contacto com alguém que tenha tido tuberculose. Se surgirem sintomas de tuberculose (tais como tosse persistente, perda de peso, apatia, febre ligeira) ou de qualquer outra infeção durante ou após a terapêutica, informe imediatamente o seu médico.
- **Hepatite B:** Informe o seu médico se tem ou teve ou se a criança tem ou teve hepatite B. O seu médico deve efetuar testes para determinar a existência de hepatite B antes de iniciar ou de a criança iniciar o tratamento com Erelzi. O tratamento com Erelzi pode resultar na reativação da

hepatite B em doentes que já tenham estado infetados pelo vírus da hepatite B. Se isso acontecer, deve parar de utilizar Erelzi.

- **Hepatite C:** Informe o seu médico se tem ou se a criança tem hepatite C. O seu médico poderá querer acompanhar o tratamento com Erelzi no caso de a infeção piorar.
- **Doenças do sangue:** Consulte de imediato o seu médico no caso de surgirem, em si ou na criança, sinais ou sintomas tais como febre persistente, dores de garganta, nódulos negros, hemorragias ou palidez. Estes sintomas podem indicar a presença de alterações no sangue com risco de vida, podendo obrigar a parar o tratamento com Erelzi.
- **Doenças do sistema nervoso e da visão:** Informe o seu médico se tem ou se a criança tem esclerose múltipla, nevrite ótica (inflamação dos nervos dos olhos) ou mielite transversa (inflamação da medula espinal). O seu médico determinará se o tratamento com Erelzi é adequado.
- **Insuficiência cardíaca congestiva:** Informe o seu médico se tem ou se a criança tem antecedentes de insuficiência cardíaca congestiva, pois nesse caso Erelzi deve ser utilizado com precaução.
- **Cancro:** Informe o seu médico se tem ou teve linfoma (um tipo de cancro das células sanguíneas) ou algum outro tipo de cancro antes de iniciar o tratamento com Erelzi. Doentes com artrite reumatoide grave, que têm a doença por muito tempo, podem ter um risco superior do que a média de desenvolverem linfoma. Crianças e adultos a tomar Erelzi podem ter um risco aumentado de desenvolver linfoma ou outro cancro. Algumas crianças e adolescentes doentes que receberam tratamento com Erelzi ou com outro tipo de medicamentos que atuam do mesmo modo que Erelzi, desenvolveram cancros, incluindo tipos invulgares, que por vezes resultou em morte. Alguns doentes que receberam Erelzi desenvolveram cancro da pele. Informe o seu médico se desenvolver ou se a criança desenvolver qualquer alteração no aspeto da pele ou qualquer crescimento na pele.
- **Varicela:** Informe o seu médico se estiver exposto ou se a criança estiver exposta à varicela durante o tratamento com Erelzi. O seu médico irá determinar se o tratamento preventivo para a varicela é apropriado.
- **Abuso de álcool:** Erelzi não deve ser utilizado para tratamento de hepatite relacionada com o abuso de álcool. Por favor informe o seu médico se tem ou se a criança ao seu cuidado tem antecedentes de abuso de álcool.
- **Granulomatose de Wegener:** Erelzi não é recomendado no tratamento da granulomatose de Wegener, uma doença inflamatória rara. Se tem ou se a criança ao seu cuidado tem granulomatose de Wegener, fale com o seu médico.
- **Medicamentos antidiabéticos:** Informe o seu médico se tem ou a criança tem diabetes ou se está a tomar medicamentos para o tratamento da diabetes. O seu médico decidirá se necessita ou a criança necessita de reduzir a medicação antidiabética durante a administração de Erelzi.

Crianças e adolescentes

Erelzi não é indicado para utilização em crianças e adolescentes com um peso inferior a 62,5 kg.

- **Vacinação:** Se possível, as crianças devem ter todas as vacinas em dia antes de utilizar Erelzi. Algumas vacinas, nomeadamente a vacina oral da pólio, não devem ser administradas durante o tratamento com Erelzi. Por favor, consulte o seu médico antes de receber, ou de a criança receber qualquer vacina.

Erelzi não deve ser normalmente utilizado em crianças com poliartrite ou oligoartrite estendida com idade inferior a 2 anos ou com um peso inferior a 62,5kg, ou em crianças com artrite relacionada com entesite ou artrite psoriática com idade inferior a 12 anos ou com um peso inferior a 62,5kg, ou em crianças com psoríase com idade inferior a 6 anos ou com um peso inferior a 62,5kg.

Outros medicamentos e Erelzi

Informe o seu médico ou farmacêutico se estiver a tomar, tiver tomado recentemente ou se vier a tomar (ou a criança) outros medicamentos (incluindo anacinra, abatacept ou sulfassalazina), incluindo medicamentos obtidos sem receita médica.

Não deve, nem a criança, tomar Erelzi com medicamentos que contêm as substâncias ativas anacinra ou abatacept.

Gravidez e amamentação

Erelzi deve ser apenas utilizado durante a gravidez se claramente necessário. Se está grávida ou a amamentar, se pensa estar grávida ou planeia engravidar, consulte o seu médico ou farmacêutico antes de tomar este medicamento.

Se tiver tomado Erelzi durante a gravidez, o risco do seu bebé ter uma infeção pode ser maior. Adicionalmente, verificou-se num estudo a ocorrência de um maior número de malformações congénitas em casos em que a mãe tinha recebido etanercept durante a gravidez, em comparação com mães que não receberam etanercept ou outros medicamentos semelhantes (antagonistas do TNF). No entanto não houve nenhum tipo particular de malformações congénitas notificadas. Noutro estudo não foi observado qualquer risco aumentado de malformações congénitas quando a mãe tinha recebido etanercept durante a gravidez. O seu médico irá ajudá-la a decidir se os benefícios do tratamento superam os potenciais riscos para o seu bebé.

Fale com o seu médico se quiser amamentar durante o tratamento com Erelzi. É importante que informe o médico do bebé e outros profissionais de saúde sobre a utilização de Erelzi durante a gravidez e a amamentação, antes que o seu bebé receba qualquer vacina.

Condução de veículos e utilização de máquinas

Não se espera que a utilização de Erelzi afete a capacidade para conduzir ou utilizar máquinas.

Erelzi contém sódio

Este medicamento contém menos do que 1 mmol (23 mg) de sódio por 50 mg, ou seja, é praticamente “isento de sódio”.

3. Como utilizar Erelzi

Utilize este medicamento exatamente como indicado pelo seu médico. Fale com o seu médico ou farmacêutico se tiver dúvidas.

Fale com o seu médico ou farmacêutico se tiver a impressão de que Erelzi é demasiado forte ou demasiado fraco.

O seu médico prescreveu-lhe a dosagem de 50 mg de Erelzi. Está disponível uma dosagem de 25 mg para administração de doses de 25 mg.

Utilização em doentes adultos (com 18 ou mais anos de idade)

Artrite reumatoide, artrite psoriática e espondiloartrite axial incluindo espondilite anquilosante

A dose habitual é de 25 mg administrada duas vezes por semana ou 50 mg uma vez por semana, por injeção debaixo da pele. No entanto, o seu médico pode determinar outra frequência para administrar Erelzi.

Psoríase em placas

A dose habitual é de 25 mg duas vezes por semana ou 50 mg uma vez por semana.

Em alternativa, poderá ser prescrita a dose de 50 mg, duas vezes por semana, durante 12 semanas, seguida de 25 mg duas vezes por semana ou 50 mg uma vez por semana.

Com base na sua resposta, o seu médico decidirá durante quanto tempo deverá utilizar Erelzi e se é necessário reiniciar o tratamento. Caso Erelzi não tenha efeito na sua situação após as 12 semanas, o seu médico poderá aconselhá-lo a interromper o tratamento.

Utilização em crianças e adolescentes

A dose e a frequência de administração adequadas para a criança ou adolescente dependem do peso corporal e da doença. O seu médico irá determinar a dose correta para a criança e vai prescrever a dosagem apropriada de etanercept. Os doentes pediátricos com um peso de 62,5 kg ou mais podem receber uma dose de 25 mg administrada duas vezes por semana ou de 50 mg administrada uma vez por semana, utilizando uma seringa pré-cheia ou uma caneta pré-cheia de dose fixa.

Estão disponíveis outros medicamentos à base de etanercept com formas farmacêuticas apropriadas para crianças.

Na poliartrite ou oligoartrite estendida em doentes a partir dos 2 anos de idade e com um peso de 62,5 kg ou mais, ou na artrite relacionada com entesite ou artrite psoriática em doentes a partir dos 12 anos de idade e com um peso de 62,5 kg ou mais, a dose habitual é de 25 mg administrada duas vezes por semana ou 50 mg administrada uma vez por semana.

Na psoríase em doentes a partir dos 6 anos de idade e com um peso de 62,5 kg ou mais, a dose habitual é de 50 mg e deve ser administrada uma vez por semana. No caso de Erelzi não ter efeito sobre o estado da criança após 12 semanas de tratamento, o seu médico poderá dizer-lhe para suspender a utilização deste medicamento.

O seu médico fornecer-lhe-á instruções detalhadas para preparar e medir a dose adequada.

Modo e via de administração

Erelzi é administrado através de uma injeção debaixo da pele (por injeção por via subcutânea).

São fornecidas instruções detalhadas sobre como injetar Erelzi na secção 7, “Instruções para utilização da caneta pré-cheia de Erelzi”.

Não misturar a solução de Erelzi com qualquer outro medicamento.

Para o ajudar a lembrar-se, poderá ser útil escrever numa agenda em que dia(s) da semana deverá ser utilizado Erelzi.

Se utilizar mais Erelzi do que deveria

Se tiver utilizado mais Erelzi do que deveria (quer seja por administrar demasiado numa única ocasião ou por utilização demasiado frequente), **fale com um médico ou farmacêutico de imediato**. Tenha sempre consigo a embalagem exterior do medicamento, mesmo que esteja vazia.

Caso se tenha esquecido de utilizar Erelzi

Se esquecer uma dose deve administrá-la assim que se lembrar, a não ser que a próxima dose programada seja no dia seguinte, pois neste caso não deverá administrar a dose esquecida. Depois,

continue a administrar o seu medicamento no(s) dia(s) habitual(ais). Se não se lembrar até ao dia em que tem de administrar a próxima injeção, não tome uma dose a dobrar (duas doses no mesmo dia) para compensar uma dose que se esqueceu de tomar.

Se parar de utilizar Erelzi

Se parar de utilizar Erelzi os seus sintomas podem reaparecer.

Caso ainda tenha dúvidas sobre a utilização deste medicamento, fale com o seu médico ou farmacêutico.

4. Efeitos indesejáveis possíveis

Como todos os medicamentos, este medicamento pode causar efeitos indesejáveis, embora estes não se manifestem em todas as pessoas.

Reações alérgicas

Se detetar alguma das seguintes situações, não administre mais Erelzi. **Informe o seu médico de imediato ou dirija-se ao serviço de urgências do hospital mais próximo.**

- Dificuldade em engolir ou respirar.
- Inchaço da face, garganta, mãos ou pés.
- Sentimento de nervosismo ou ansiedade, palpitações, súbita vermelhidão da pele e/ou sensação de calor.
- Erupção na pele grave, comichão ou erupção na pele com comichão (elevações avermelhadas ou esbranquiçadas da pele que frequentemente causam comichão).

As reações alérgicas graves são raras. No entanto, qualquer um dos sintomas acima mencionados podem indicar uma reação alérgica a Erelzi, pelo que deve procurar de imediato cuidados médicos.

Efeitos indesejáveis graves

Se detetar alguma das seguintes situações pode necessitar, ou a criança pode necessitar, de cuidados médicos urgentes.

- Sinais de **infecções graves**, tais como febre alta acompanhada de tosse, falta de ar, arrepios, fraqueza ou aparecimento de uma área quente, vermelha, hipersensível e dorida, na pele ou articulações
- Sinais de **doenças do sangue**, tais como hemorragia, nódoas negras ou palidez
- Sinais de **doenças do sistema nervoso**, tais como dormência ou formigueiro, alterações da visão, dores nos olhos ou aparecimento de fraqueza num braço ou perna;
- Sinais de **insuficiência cardíaca** ou **agravamento de insuficiência cardíaca**, tais como fadiga ou falta de ar com a atividade, inchaço dos tornozelos, sensação de enfartamento no abdómen e pescoço, falta de ar ou tosse noturnas, coloração azulada das unhas e lábios
- **Sinais de cancro**: Os cancros podem afetar qualquer parte do corpo incluindo pele e sangue, e possíveis sinais vão depender no tipo e localização do cancro. Estes sinais podem incluir perda de peso, febre, inchaço (com ou sem dor), tosse persistente, presença de nódulos ou tumores na pele
- Sinais de reações autoimunes (onde os anticorpos são produzidos e podem danificar tecidos normais no corpo), tais como dor, comichão, fraqueza, e disfunção da respiração, pensamento, sensação, ou visão
- Sinais de lúpus e síndrome do tipo lúpus, tais como alterações de peso, erupção cutânea persistente, febre, dor nas articulações ou nos músculos, ou fadiga;

- Sinais de inflamação nas veias sanguíneas, tais como dor, febre, vermelhidão ou sensação de calor na pele, ou comichão.

Estes efeitos indesejáveis são raros ou pouco frequentes, mas são situações graves (algumas das quais podem raramente ser fatais).

Se estes sinais ocorrerem informe o seu médico de imediato ou dirija-se ao serviço de urgências do hospital mais próximo.

Os efeitos indesejáveis conhecidos de Erelzi incluem os seguintes, em grupos de frequência decrescente:

- **Muito frequentes** (podem afetar mais de 1 em 10 pessoas)
Infeções (incluindo constipações, sinusite, bronquite, infeções do trato urinário e infeções da pele); reações no local da injeção (incluindo hemorragia, nódulos negros, vermelhidão, comichão, dor e inchaço) (estas não ocorrem com tanta frequência após o primeiro mês de tratamento; alguns doentes tiveram uma reação num local de injeção utilizado recentemente); e cefaleia.
- **Frequentes** (podem afetar até 1 em 10 pessoas)
Reações alérgicas; febre; erupção na pele; comichão; anticorpos contra tecidos normais (formação de autoanticorpos).
- **Pouco frequentes** (podem afetar até 1 em 100 pessoas)
Infeções graves (incluindo pneumonia, infeções profundas da pele, infeções das articulações, infeção do sangue e infeções em vários locais); agravamento da insuficiência cardíaca congestiva; valor baixo do número de glóbulos vermelhos; valor baixo do número de glóbulos brancos; valor baixo do número de neutrófilos (um tipo de glóbulos brancos); valor baixo do número de plaquetas sanguíneas; cancro da pele (excluindo melanoma); inchaço da pele localizado (angioedema); erupção na pele com comichão (elevações avermelhadas ou esbranquiçadas da pele que frequentemente causam comichão); inflamação ocular; psoríase (aparecimento ou agravamento); inflamação dos vasos sanguíneos afetando múltiplos órgãos; valores de exames laboratoriais da função do fígado elevados (nos doentes que também recebem tratamento com metotrexato, a frequência dos valores de exames laboratoriais da função do fígado elevados, é frequente); cólicas abdominais e dor abdominal, diarreia, perda de peso ou sangue nas fezes (sinais de problemas nos intestinos).
- **Raros** (podem afetar até 1 em 1000 pessoas)
Reações alérgicas graves (incluindo grave inchaço da pele localizado e pieira); linfoma (um tipo de cancro das células sanguíneas); leucemia (cancro que afeta o sangue e a medula óssea); melanoma (um tipo de cancro da pele); valores baixos do número de plaquetas sanguíneas, glóbulos vermelhos e glóbulos brancos simultaneamente; doenças do sistema nervoso (com fraqueza muscular grave e sinais e sintomas idênticos aos da esclerose múltipla ou inflamação dos nervos dos olhos e da medula espinal); tuberculose; novo aparecimento de insuficiência cardíaca congestiva; convulsões; lúpus ou síndrome tipo lúpus (os sintomas podem incluir erupção na pele persistente, febre, dor nas articulações e cansaço); erupção na pele que pode levar a formação de bolhas e descamação graves da pele; reações liquenóides (erupção na pele de cor vermelha-arroxeadada com comichão e/ou linhas de cor branca-acinzentada nas membranas mucosas); inflamação do fígado causada pelo sistema imunitário do corpo (hepatite autoimune, nos doentes que também recebem tratamento com metotrexato a frequência é pouco frequente); doença autoimune que pode afetar os pulmões, pele e nódulos linfáticos (sarcoidose); inflamação ou fibrose dos pulmões (nos doentes que também recebem tratamento com metotrexato a frequência da inflamação ou fibrose dos pulmões é pouco frequente); danos nos filtros minúsculos existentes dentro dos rins, levando a deterioração da função renal (glomerulonefrite).
- **Muito raros** (podem afetar até 1 em 10.000 pessoas)
Falência da medula óssea para a produção de importantes células do sangue.

- **Desconhecido** (a frequência não pode ser calculada a partir dos dados disponíveis)
Carcinoma de células de Merkel (um tipo de cancro da pele); sarcoma de Kaposi (um cancro raro relacionado com a infeção pelo vírus herpes humano 8. O sarcoma de Kaposi aparece mais frequentemente na forma de lesões cutâneas de cor púrpura); ativação excessiva das células brancas do sangue associadas com inflamação (síndrome de ativação dos macrófagos), recidiva de hepatite B (infeção do fígado); agravamento de uma condição denominada dermatomiosite (debilidade e inflamação muscular acompanhadas de erupção na pele).

Efeitos indesejáveis adicionais em crianças e adolescentes

Os efeitos indesejáveis e as suas frequências vistos em crianças e adolescentes são semelhantes aos descritos acima.

Comunicação de efeitos indesejáveis

Se tiver quaisquer efeitos indesejáveis, incluindo possíveis efeitos indesejáveis não indicados neste folheto, fale com o seu médico, farmacêutico ou enfermeiro. Também poderá comunicar efeitos indesejáveis diretamente através do sistema nacional de notificação mencionado no [Apêndice V](#). Ao comunicar efeitos indesejáveis, estará a ajudar a fornecer mais informações sobre a segurança deste medicamento.

5. Como conservar Erelzi

Manter este medicamento fora da vista e do alcance das crianças.

Não utilize este medicamento após o prazo de validade impresso na embalagem exterior e no rótulo da caneta pré-cheia, após EXP. O prazo de validade corresponde ao último dia do mês indicado.

Conservar no frigorífico (2 °C - 8 °C). Não congelar.

Manter as canetas pré-cheias dentro da embalagem exterior para proteger da luz.

Após retirar a caneta pré-cheia do frigorífico, **aguarde aproximadamente 15 a 30 minutos para permitir que a solução de Erelzi na caneta atinja a temperatura ambiente**. Não aqueça de qualquer outra forma. Recomenda-se depois a utilização imediata.

Erelzi pode ser conservado fora do frigorífico a temperaturas até a um máximo de 25°C durante um período único até 4 semanas; após o qual, não poderá ser refrigerado outra vez. Erelzi deve ser rejeitado se não for utilizado dentro das 4 semanas após ser retirado do frigorífico. Recomenda-se que sejam registadas a data em que Erelzi é retirado do frigorífico e a data após a qual Erelzi deve ser rejeitado (não mais que 4 semanas após a retirada do frigorífico).

Inspecione a solução contida na caneta olhando através da janela de visualização transparente. A solução deve ser límpida ou ligeiramente opalescente, incolor a ligeiramente amarelada, podendo conter pequenas partículas de proteína translúcidas ou brancas. Esta aparência é normal para Erelzi. Não utilize a solução se esta se apresentar com alteração de cor, turva ou se apresentar partículas diferentes das descritas acima. Se tiver dúvidas quanto à aparência da solução, consulte o seu farmacêutico.

Não deite fora quaisquer medicamentos na canalização ou no lixo doméstico. Pergunte ao seu farmacêutico como deitar fora os medicamentos que já não utiliza. Estas medidas ajudarão a proteger o ambiente.

6. Conteúdo da embalagem e outras informações

Qual a composição de Erelzi

A substância ativa é o etanercept. Cada caneta pré-cheia contém 50 mg de etanercept.

Os outros componentes são ácido cítrico anidro, citrato de sódio di-hidratado, cloreto de sódio, sacarose, cloridrato de L-lisina, hidróxido de sódio, ácido clorídrico e água para preparações injetáveis.

Qual o aspeto de Erelzi e conteúdo da embalagem

Erelzi é fornecido como uma solução injetável numa caneta pré-cheia. A caneta pré-cheia contém uma solução injetável (injetável) límpida ou ligeiramente opalescente e incolor a ligeiramente amarelada. As seringas pré-cheias são compostas por vidro tipo I, um travão de êmbolo de borracha (borracha butílica), um êmbolo, uma agulha de aço inoxidável de calibre 29 colocada e uma tampa da agulha (elastómero termoplástico). Cada embalagem contém 1, 2 ou 4 canetas pré-cheias, as embalagens múltiplas contêm 12 (3 embalagens de 4) canetas. É possível que não sejam comercializadas todas as apresentações.

Titular da Autorização de Introdução no Mercado

Sandoz GmbH
Biochemiestrasse 10
6250 Kundl
Áustria

Fabricante

Sandoz GmbH Schafftenau
Biochemiestrasse 10
6336 Langkampfen
Áustria

Novartis Pharmaceutical Manufacturing GmbH
Biochemiestrasse 10
6336 Langkampfen
Áustria

Para quaisquer informações sobre este medicamento, queira contactar o representante local do Titular da Autorização de Introdução no Mercado:

België/Belgique/Belgien

Sandoz nv/sa
Tél/Tel: +32 2 722 97 97

Latvija

Sandoz d.d. Latvia filiāle
Tel: +371 67 892 006

България

Сандоз България КЧТ
Тел.: +359 2 970 47 47

Lietuva

Sandoz Pharmaceuticals d.d filialas
Tel: +370 5 2636 037

Česká republika

Sandoz s.r.o.
Tel: +420 234 142 222

Luxembourg/Luxemburg

Sandoz nv/sa (Belgique/Belgien)
Tél/Tel: +32 2 722 97 97

Danmark/Norge/Ísland/Sverige
Sandoz A/S
Tlf./Tlf/Sími/Tel: +45 63 95 10 00

Magyarország
Sandoz Hungária Kft.
Tel.: +36 1 430 2890

Deutschland
Hexal AG
Tel: +49 8024 908 0

Malta
Sandoz Pharmaceuticals d.d.
Tel: +35699644126

Eesti
Sandoz d.d. Eesti filiaal
Tel: +372 665 2400

Nederland
Sandoz B.V.
Tel: +31 36 52 41 600

Ελλάδα
SANDOZ HELLAS ΜΟΝΟΠΡΟΣΩΠΗ Α.Ε.
Τηλ: +30 216 600 5000

Österreich
Sandoz GmbH
Tel: +43 5338 2000

España
Sandoz Farmacéutica, S.A.
Tel: +34 900 456 856

Polska
Sandoz Polska Sp. z o.o.
Tel.: +48 22 209 70 00

France
Sandoz SAS
Tél: +33 1 49 64 48 00

Portugal
Sandoz Farmacêutica Lda.
Tel: +351 21 000 86 00

Hrvatska
Sandoz d.o.o.
Tel: +385 1 23 53 111

România
Sandoz Pharmaceuticals SRL
Tel: +40 21 407 51 60

Ireland
Rowex Ltd.
Tel: + 353 27 50077

Slovenija
Sandoz farmacevtska družba d.d.
Tel: +386 1 580 21 11

Italia
Sandoz S.p.A.
Tel: +39 02 81280696

Slovenská republika
Sandoz d.d. - organizačná zložka
Tel: +421 2 48 20 0600

Κύπρος
SANDOZ HELLAS ΜΟΝΟΠΡΟΣΩΠΗ Α.Ε.
(Ελλάδα)
Τηλ: +30 216 600 5000

Suomi/Finland
Sandoz A/S
Puh/Tel: +358 10 6133 400

Este folheto foi revisto pela última vez em

Está disponível informação pormenorizada sobre este medicamento no sítio da internet da Agência Europeia de Medicamentos: <https://www.ema.europa.eu>.

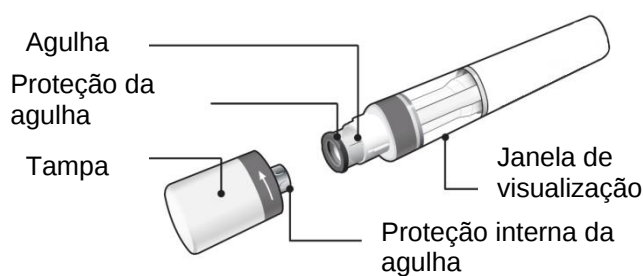
7. Instruções para utilização da caneta pré-cheia de Erelzi



Leia TODAS as instruções até ao fim antes de injetar.

Estas instruções são para ajudá-lo a injetar corretamente a caneta pré-cheia de Erelzi.
É importante que não tente injetar-se até que tenha sido treinado pelo seu médico, enfermeiro ou farmacêutico.

A caneta pré-cheia de Erelzi:



Caneta pré-cheia de Erelzi com a tampa removida. **Não** retire a tampa até que esteja pronto para injetar.

Conserve a embalagem da caneta num frigorífico entre 2 °C e 8 °C e **fora da vista e do alcance das crianças**.

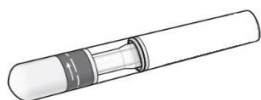
- **Não congele** a caneta.
- **Não agite** a caneta.
- Não utilize a caneta se esta tiver **caído** sem a tampa.

Para uma injeção mais confortável, retire a caneta do frigorífico **15-30 minutos antes da injeção** para permitir que atinja a temperatura ambiente.

O que é necessário para a injeção:

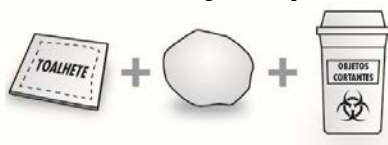
Incluído na embalagem:

Uma caneta pré-cheia de Erelzi nova e não utilizada

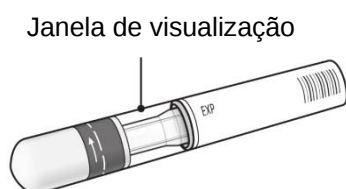


Não incluído na embalagem:

- Toallete com álcool.
- Bola de algodão ou gaze.
- Contentor para objetos cortantes.



Antes da injeção:



1. Verificações importantes de segurança antes de injetar:

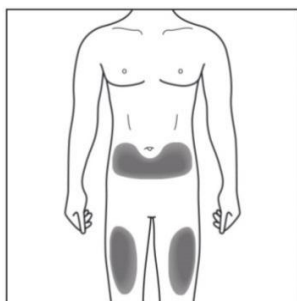
O líquido deve ser límpido a ligeiramente opalescente, incolor a ligeiramente amarelado e pode conter pequenas partículas de proteína brancas ou quase translúcidas. Este aspeto é normal para Erelzi.

Não utilize se o líquido estiver turvo, tiver a cor alterada, ou tiver pedaços ou lascas ou partículas coradas.

Não utilize a caneta se o **prazo de validade** expirou.

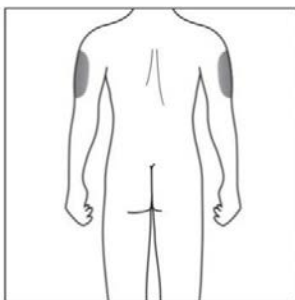
Não utilize se o **selo de segurança** foi quebrado.

Contacte o seu farmacêutico se a caneta falhar em alguma destas verificações.



2a. Escolha o local da injeção:

- O local recomendado é a frente das coxas. Também poderá administrar na parte inferior do abdómen, mas **não** na área de 5 centímetros à volta do umbigo
- Escolha um local diferente para cada vez que administre uma injeção a si próprio
- Não injete em áreas onde a pele é suave, está ferida, vermelha, a descamar ou dura. Evite áreas com cicatrizes ou estrias.
- Se tem psoríase **NÃO** deve injetar diretamente em quaisquer manchas ou lesões elevadas, espessas, vermelhas ou descamadas (“lesões psoriáticas da pele”)



2b. Apenas para cuidadores e Profissionais de Saúde:

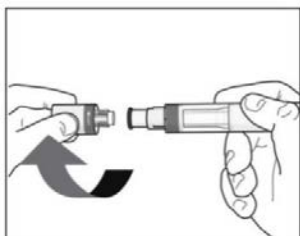
- Se for um **cuidador** ou um **profissional de saúde** a administrar-lhe a injeção, pode ser também administrada na parte exterior dos braços.



3. Limpe o local da injeção:

- Lave as mãos com sabão e água quente.
- Usando um movimento circular, limpe o local da injeção com o toalhete embebido em álcool. Deixe secar antes de injetar.
- Não toque na área limpa antes da injeção.

Injeção:



4. Retire a tampa:

- Retire a tampa apenas quando estiver pronto para administrar a caneta.
- Rode a tampa na direção das setas.
- Deite fora a tampa. **Não tente recolocar a tampa.**
- Administre a caneta no período de 5 minutos após a remoção da tampa.



5. Segure a caneta:

- Segure a caneta a 90 graus em relação ao local de injeção limpo.

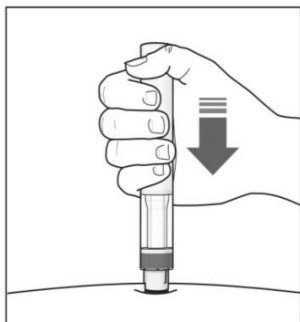


DEVE LER ISTO ANTES DA INJEÇÃO.

Durante a injeção irá ouvir 2 **cliques altos**.

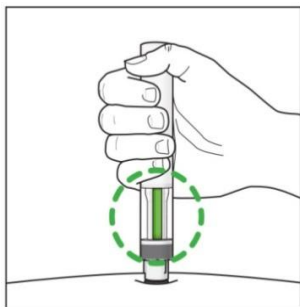
O **primeiro clique** indica que a injeção começou. Alguns segundos depois um **segundo clique** irá indicar que a injeção está **quase** a terminar.

Deve continuar a segurar a caneta com firmeza contra a sua pele até ver **um indicador verde** preencher a janela e parar de se mover.



6. Iniciar a injeção:

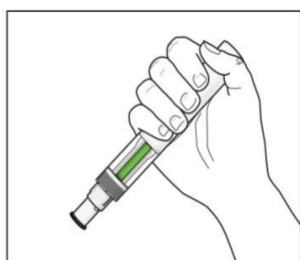
- Pressione a caneta com firmeza contra a sua pele para iniciar a injeção.
- O **primeiro clique** indica que a injeção começou.
- **Continue a segurar** a caneta com firmeza contra a sua pele.
- O **indicador verde** mostra o progresso da sua injeção.



7. Finalizar a injeção:

- Escute o **Segundo clique**. Este indica que a injeção está **quase** a terminar.
- Verifique que o **indicador verde** preenche a janela e que parou de se mover.
- A caneta pode agora ser retirada.

Após a injeção:

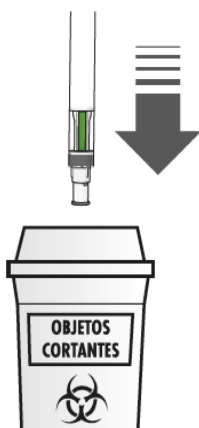


8. Verifique que o indicador verde preenche a janela:

- Isto indica que o medicamento foi administrado. Contacte o seu médico se o indicador verde não é visível.
- Pode haver uma pequena quantidade de sangue no local da injeção. Pode pressionar uma bola de algodão ou gaze no local da injeção e segurá-la durante 10 segundos. Não esfregue o local da injeção. Pode cobrir o local da injeção com um pequeno curativo adesivo, se necessário.

9. Eliminar a caneta pré-cheia de Erelzi:

- Deite fora a caneta num contentor para objetos cortantes (isto é, num contentor fechado e resistente a perfurações, ou similar).
- Não tente reutilizar a caneta.



Se tiver quaisquer questões, fale com um médico, enfermeiro ou farmacêutico que esteja familiarizado com Erelzi.