

CHARAKTERYSTYKA PRODUKTU LECZNICZEGO

1. NAZWA PRODUKTU LECZNICZEGO

Erelzi 25 mg roztwór do wstrzykiwań w ampułko-strzykawce
Erelzi 50 mg roztwór do wstrzykiwań w ampułko-strzykawce
Erelzi 50 mg roztwór do wstrzykiwań we wstrzykiwaczu

2. SKŁAD JAKOŚCIOWY I ILOŚCIOWY

Erelzi 25 mg roztwór do wstrzykiwań w ampułko-strzykawce

Każda ampułko-strzykawka produktu zawiera 25 mg etanerceptu (etanerceptum).

Erelzi 50 mg roztwór do wstrzykiwań w ampułko-strzykawce

Każda ampułko-strzykawka produktu zawiera 50 mg etanerceptu (etanerceptum).

Erelzi 50 mg roztwór do wstrzykiwań we wstrzykiwaczu

Każdy wstrzykiwacz produktu zawiera 50 mg etanerceptu (etanerceptum).

Etanercept jest białkiem fuzyjnym receptora p75 Fc ludzkiego czynnika martwicy nowotworów, wytwarzanym metodą rekombinowanego DNA z wykorzystaniem systemu ekspresji genu ssaków w komórkach jajnika chomika chińskiego (CHO).

Pełny wykaz substancji pomocniczych, patrz punkt 6.1.

3. POSTAĆ FARMACEUTYCZNA

Roztwór do wstrzykiwań (płyn do wstrzykiwań)

Roztwór do wstrzykiwań (płyn do wstrzykiwań) we wstrzykiwaczu (wstrzykiwacz SensoReady)

Roztwór jest przezroczysty lub lekko opalizujący, bezbarwny do lekko żółtego.

4. SZCZEGÓŁOWE DANE KLINICZNE

4.1 Wskazania do stosowania

Reumatoidalne zapalenie stawów

Produkt Erelzi w połączeniu z metotreksatem jest wskazany w leczeniu reumatoidalnego zapalenia stawów u dorosłych, o przebiegu umiarkowanym do ciężkiego, w przypadkach, gdy stosowanie przeciwrumatycznych leków modyfikujących przebieg choroby, w tym metotreksatu (o ile nie jest przeciwwskazany), jest niewystarczające.

Produkt Erelzi może być stosowany w monoterapii w przypadku nietolerancji metotreksatu lub gdy dalsze leczenie metotreksatem jest nieodpowiednie.

Produkt Erelzi jest również wskazany w leczeniu ciężkiego, czynnego i postępującego reumatoidalnego zapalenia stawów u dorosłych, nieleczonych wcześniej metotreksatem.

Etanercept stosowany pojedynczo lub w połączeniu z metotreksatem powodował spowolnienie postępu związanego z uszkodzeniem struktury stawów, wykazane w badaniu rentgenowskim oraz poprawę sprawności fizycznej.

Młodzieńcze idiopatyczne zapalenie stawów (MIZS)

Leczenie wielostawowego zapalenia stawów (z obecnością lub bez obecności czynnika reumatoidalnego) oraz rozwiniętego skąpostawowego zapalenia stawów u dzieci i młodzieży w wieku od 2 lat, w przypadkach niewystarczającej odpowiedzi na metotreksat lub potwierdzonej nietolerancji metotreksatu.

Leczenie łuszczykowego zapalenia stawów u młodzieży w wieku od 12 lat, w przypadkach niewystarczającej odpowiedzi na metotreksat lub potwierdzonej nietolerancji metotreksatu.

Leczenie zapalenia stawów na tle zapalenia przyczepów ścięgniastych u młodzieży w wieku od 12 lat w przypadku niewystarczającej odpowiedzi lub potwierdzonej nietolerancji na tradycyjne leczenie.

Łuszczykowe zapalenie stawów

Leczenie czynnego i postępującego łuszczykowego zapalenia stawów u dorosłych w przypadkach, gdy wcześniejsze stosowanie leków przeciwreumatycznych modyfikujących przebieg choroby, było niewystarczające. Wykazano, że etanercept powodował poprawę sprawności fizycznej u pacjentów z łuszczykowym zapaleniem stawów oraz spowolnienie postępu uszkodzenia stawów obwodowych, potwierdzone w badaniu rentgenowskim u pacjentów z wielostawowym symetrycznym podtypem choroby.

Osiowa spondyloartropatia

Zesztywniające zapalenie stawów kręgosłupa (ZZSK)

Leczenie dorosłych z ciężkim, czynnym zesztywniającym zapaleniem stawów kręgosłupa w przypadkach niewystarczającej odpowiedzi na terapię konwencjonalną.

Osiowa spondyloartropatia bez zmian radiologicznych

Leczenie dorosłych z ciężką postacią osiowej spondyloartropatii bez zmian radiologicznych z obiektywnymi objawami przedmiotowymi zapalenia, w tym zwiększonym stężeniem białka C-reaktywnego (ang. C-reactive protein, CRP) i (lub) zmianami w badaniu rezonansu magnetycznego (MR), którzy wykazali niewystarczającą odpowiedź na niesteroidowe leki przeciwzapalne (NLPZ).

Łuszczyca zwykła (plackowata)

Leczenie dorosłych z łuszczyką zwykłą (plackowatą) o przebiegu umiarkowanym do ciężkiego, którzy nie odpowiedzieli na leczenie lub mają przeciwwskazania do leczenia, lub wykazują brak tolerancji na inne formy terapii układowej włączając cyklosporynę, metotreksat lub naświetlenie ultrafioletem A z wykorzystaniem psoralenów (PUVA) (patrz punkt 5.1).

Łuszczyca zwykła (plackowata) u dzieci i młodzieży

Leczenie dzieci i młodzieży w wieku od 6 lat z przewlekłą, ciężką postacią łuszczycy zwykłej (plackowatej), które nieadekwatnie odpowiadają na dotychczasowe leczenie lub wykazują brak tolerancji na inne terapie układowe lub fototerapie.

4.2 Dawkowanie i sposób podawania

Leczenie produktem Erelzi powinno być podejmowane i nadzorowane przez lekarza specjalistę, mającego doświadczenie w diagnostyce i terapii reumatoidalnego zapalenia stawów, młodzieńczego idiopatycznego zapalenia stawów, łuszczycowego zapalenia stawów, zeszywniającego zapalenia stawów kręgosłupa, osiowej spondyloartropatii bez zmian radiologicznych, łuszczycy zwykłej (plackowatej) lub dziecięcej postaci łuszczycy zwykłej (plackowatej). Pacjenci stosujący produkt Erelzi powinni otrzymać Kartę dla pacjenta.

Produkt Erelzi jest dostępny w dawkach 25 mg i 50 mg.

Dawkowanie

Reumatoidalne zapalenie stawów

Zalecana dawka to 25 mg etanerceptu podawana dwa razy w tygodniu. Alternatywnie, dawka 50 mg podawana raz w tygodniu wykazywała bezpieczeństwo i skuteczność (patrz punkt 5.1).

Łuszczycowe zapalenie stawów, zeszywniające zapalenie stawów kręgosłupa i osiowa spondyloartropatia bez zmian radiologicznych

Zalecane dawkowanie polega na podawaniu dwa razy w tygodniu 25 mg etanerceptu lub 50 mg raz w tygodniu.

Dostępne dane wskazują, że w powyższych wskazaniach odpowiedź kliniczną uzyskuje się zwykle w ciągu 12 tygodni leczenia. Należy starannie rozważyć kontynuowanie terapii u pacjentów, którzy nie odpowiedzieli na leczenie w tym okresie czasu.

Łuszczyca zwykła (plackowata)

Zaleca się dawkę 25 mg etanerceptu dwa razy w tygodniu lub dawkę 50 mg raz w tygodniu. Alternatywnie, można stosować dawkę 50 mg dwa razy w tygodniu przez okres do 12 tygodni, a następnie, jeżeli istnieje taka potrzeba, należy podawać dawkę 25 mg dwa razy w tygodniu lub 50 mg raz w tygodniu. Leczenie etanerceptem należy kontynuować do momentu osiągnięcia remisji, aż do 24 tygodni. U niektórych dorosłych pacjentów należy rozważyć terapię ciągłą, trwającą powyżej 24 tygodni (patrz punkt 5.1). U pacjentów, u których nie stwierdzono odpowiedzi na leczenie po upływie 12 tygodni, należy przerwać leczenie. Jeżeli jest wskazane ponowne leczenie etanerceptem, należy zastosować podane powyżej wskazówki dotyczące długości leczenia. Należy stosować dawkę 25 mg podawaną dwa razy w tygodniu lub dawkę 50 mg raz w tygodniu.

Specjalne grupy pacjentów

Zaburzenia czynności nerek i wątroby

Nie ma potrzeby dostosowania dawki.

Pacjenci w podeszłym wieku

Nie ma potrzeby dostosowania dawki. Dawkowanie i sposób podawania produktu są takie same jak u dorosłych w wieku 18-64 lat.

Dzieci i młodzież

Produkt Erelzi jest dostępny wyłącznie w ampułko-strzykawce 25 mg oraz ampułko-strzykawce i wstrzykiwaczu 50 mg. W związku z tym nie ma możliwości podania produktu Erelzi pacjentom, u których konieczne jest podanie mniejszej dawki niż pełna dawka 25 mg lub 50 mg. Produktu Erelzi nie należy stosować u pacjentów, u których konieczne jest podanie innej dawki niż pełna dawka 25 mg lub 50 mg. Jeśli wymagane jest podanie innej dawki, należy stosować inne produkty zawierające etanercept zapewniające taką możliwość.

Dawka etanerceptu zależy od masy ciała pacjentów. W przypadku pacjentów ważących mniej niż 62,5 kg należy podawać produkt w postaci proszku i rozpuszczalnika do sporządzania roztworu do wstrzykiwań lub proszku do sporządzania roztworu do wstrzykiwań (patrz poniżej dawkowanie dla poszczególnych wskazań) w dawce przeliczonej na kg masy ciała. Pacjenci ważący 62,5 kg lub więcej mogą stosować ampułko-strzykawkę lub wstrzykiwacz.

Nie określono bezpieczeństwa stosowania ani skuteczności produktu leczniczego Erelzi u dzieci w wieku poniżej 2 lat.

Dane nie są dostępne.

Młodzieńcze idiopatyczne zapalenie stawów

Zalecana dawka to 0,4 mg/kg masy ciała (do dawki maksymalnej 25 mg) podawana we wstrzyknięciu podskórnym dwa razy w tygodniu z przerwami co 3–4 dni lub 0,8 mg/kg masy ciała (do dawki maksymalnej 50 mg) podawana raz w tygodniu. Należy rozważyć przerwanie leczenia u pacjentów, u których nie obserwuje się odpowiedzi po 4 miesiącach leczenia.

Fiolka zawierająca dawkę 10 mg może być bardziej odpowiednia w przypadku podawania produktu dzieciom z młodzieńczym idiopatycznym zapaleniem stawów, ważącym mniej niż 25 kg.

Nie przeprowadzono formalnych badań klinicznych z udziałem dzieci w wieku od 2 do 3 lat. Ograniczone dane dotyczące bezpieczeństwa pochodzące z rejestru pacjentów sugerują jednak, że profil bezpieczeństwa u dzieci w wieku od 2 do 3 lat jest podobny do profilu bezpieczeństwa u dorosłych i dzieci w wieku 4 lat i starszych w przypadku podskórnego podawania produktu raz w tygodniu w dawce 0,8 mg/kg masy ciała (patrz punkt 5.1).

Etanercept nie ma zasadniczo żadnego zastosowania u dzieci w wieku poniżej 2 lat we wskazaniu młodzieńcze idiopatyczne zapalenie stawów.

Łuszczyca zwykła (plackowata) u dzieci i młodzieży (w wieku 6 lat i powyżej)

Zalecana dawka wynosi 0,8 mg/kg masy ciała (do dawki maksymalnej 50 mg) podawana jeden raz w tygodniu przez okres do 24 tygodni. Leczenie powinno być przerwane u pacjentów, u których nie obserwuje się odpowiedzi po 12 tygodniach leczenia.

Jeżeli jest wskazane ponowne leczenie etanerceptem, należy zastosować podane powyżej wskazówki dotyczące długości leczenia. Należy stosować dawkę 0,8 mg/kg masy ciała (do dawki maksymalnej 50 mg) jeden raz w tygodniu.

Etanercept nie ma zasadniczo żadnego zastosowania u dzieci w wieku poniżej 6 lat we wskazaniu łuszczyca zwykła (plackowata).

Sposób podawania

Produkt Erelzi podaje się we wstrzyknięciu podskórnym (patrz punkt 6.6).

Obszerna instrukcja dotycząca podania produktu Erelzi znajduje się w ulotce dla pacjenta, punkt 7 „Instrukcja stosowania leku Erelzi w ampułko-strzykawce” lub „Instrukcja stosowania leku Erelzi we wstrzykiwaczu”. Szczegółowa instrukcja dotycząca niezamierzonego dawkowania lub zmian w schemacie dawkowania, w tym pominiętych dawek, znajduje się w punkcie 3 ulotki dołączonej do opakowania.

4.3 Przeciwwskazania

Nadwrażliwość na substancję czynną lub na którąkolwiek substancję pomocniczą wymienioną w punkcie 6.1.

Posocznica lub zagrożenie wystąpieniem posocznicy.

Nie należy rozpoczynać leczenia produktem Erelzi u pacjentów z czynnymi zakażeniami, w tym z zakażeniami przewlekłymi lub miejscowymi.

4.4 Specjalne ostrzeżenia i środki ostrożności dotyczące stosowania

Identyfikowalność

W celu poprawienia identyfikowalności biologicznych produktów leczniczych należy czytelnie zapisać nazwę i numer serii podawanego produktu.

Zakażenia

Należy zbadać, czy u pacjentów nie występują ewentualne infekcje przed rozpoczęciem leczenia produktem Erelzi, w jego trakcie i po jego zakończeniu, uwzględniając, że średni okres półtrwania etanerceptu wynosi około 70 godz. (zakres: 7-300 godz.).

Opisywano występowanie ciężkich zakażeń, posocznicy, gruźlicy i zakażeń drobnoustrojami oportunistycznymi, w tym inwazyjnych zakażeń grzybiczych, listeriozy oraz legionelozy u pacjentów leczonych etanerceptem (patrz punkt 4.8). Zakażenia te były wywołane przez bakterie, mykobakterie, grzyby, wirusy i pasożyty (w tym pierwotniaki). W niektórych przypadkach zakażeń, szczególnie zakażeń grzybiczych i innych zakażeń oportunistycznych, nie rozpoznano przyczyny zakażenia, co powodowało opóźnienie we wdrożeniu prawidłowego leczenia i czasami zgon. Podczas oceny pacjenta w kierunku zakażeń, należy wziąć pod uwagę narażenie pacjenta na zakażenia oportunistyczne (np. narażenie na grzybice endemiczne).

Pacjenci leczeni produktem Erelzi, u których w trakcie leczenia wystąpiło nowe zakażenie, powinni podlegać ścisłej obserwacji. Podawanie produktu Erelzi należy przerwać, jeżeli u pacjenta rozwinię się ciężkie zakażenie. Nie badano bezpieczeństwa stosowania ani skuteczności etanerceptu u pacjentów z przewlekłymi zakażeniami. Lekarze powinni zachowywać ostrożność podczas podejmowania decyzji o stosowaniu produktu Erelzi u pacjentów z nawracającymi lub przewlekłymi zakażeniami w wywiadzie, lub z chorobami współistniejącymi, sprzyjającymi występowaniu zakażeń, takimi jak np. zaawansowana lub niepoddająca się leczeniu cukrzyca.

Gruźlica

Istnieją doniesienia o przypadkach czynnej gruźlicy, w tym prosówki i gruźlicy umiejscowionej poza płucami u pacjentów leczonych etanerceptem.

Przed rozpoczęciem podawania produktu Erelzi, należy zbadać wszystkich pacjentów pod kątem zarówno czynnej, jak i nieczynnej („utajonej”) gruźlicy. Badanie to powinno obejmować szczegółowy wywiad medyczny z osobistą historią gruźlicy lub ewentualnych wcześniejszych kontaktów z gruźlicą, i wcześniejszym i (lub) aktualnym leczeniem immunosupresyjnym. U wszystkich pacjentów należy wykonać badania przesiewowe, tzn. tuberkulinową próbę skórną i prześwietlenie rentgenowskie klatki piersiowej (zgodnie z miejscowymi zaleceniami). Zaleca się zapisywanie informacji o przeprowadzeniu tych badań w Karcie dla pacjenta. Lekarze powinni pamiętać o ryzyku fałszywie ujemnego wyniku tuberkulinowej próby skórnej, zwłaszcza u pacjentów ciężko chorych lub mających zmniejszoną odporność.

Nie wolno rozpoczynać leczenia produktem Erelzi w przypadku rozpoznania czynnej gruźlicy u pacjenta. W przypadku rozpoznania gruźlicy nieczynnej („utajonej”), należy rozpocząć jej leczenie zgodnie z miejscowymi zaleceniami przed rozpoczęciem podawania produktu Erelzi. W takiej sytuacji należy wnikliwie ocenić stosunek korzyści do ryzyka podawania produktu Erelzi.

W trakcie leczenia produktem Erelzi lub po jego zakończeniu, wszyscy pacjenci powinni być poinformowani o konieczności zwrócenia się do lekarza w przypadku wystąpienia objawów przedmiotowych i (lub) podmiotowych, które mogłyby wskazywać na gruźlicę (np. utrzymujący się kaszel, wyniszczenie i (lub) utrata masy ciała, niewielka gorączka).

Nawrót zapalenia wątroby typu B

Zgłaszano przypadki nawrotu zapalenia wątroby typu B u pacjentów, którzy byli wcześniej zakażeni wirusem zapalenia wątroby typu B (HBV) i jednocześnie otrzymywali produkty lecznicze będące antagonistami TNF, w tym etanercept. Obejmuje to raporty o reaktywacji zapalenia wątroby typu B u pacjentów mających dodatni wynik anty-HBc, ale ujemny HBsAg. Przed rozpoczęciem terapii z użyciem produktu Erelzi, pacjenci powinni zostać przebadani w celu wykluczenia zakażenia wirusem HBV. W przypadku dodatniego wyniku testu na zakażenie HBV zalecana jest konsultacja z lekarzem mającym doświadczenie w leczeniu zapalenia wątroby typu B. Należy zachować ostrożność podczas stosowania produktu Erelzi u pacjentów zakażonych wirusem HBV. W przypadku podawania leku Erelzi takim pacjentom, należy obserwować ich w celu wykrycia objawów przedmiotowych i podmiotowych czynnego zakażenia wirusem HBV podczas terapii i przez kilka tygodni po jej zakończeniu. Nie są dostępne wystarczające dane dotyczące leczenia pacjentów zakażonych wirusem HBV za pomocą terapii przeciwwirusowej podczas jednoczesnego podawania antagonisty TNF. U pacjentów zakażonych wirusem HBV, należy przerwać podawanie produktu Erelzi i rozpocząć skuteczną terapię przeciwwirusową z odpowiednim leczeniem wspomagającym.

Zaostrzenie zapalenia wątroby typu C

Zgłaszano przypadki zaostrzenia zapalenia wątroby typu C u pacjentów, którym podawano etanercept. Należy zachować ostrożność podczas stosowania produktu Erelzi u pacjentów z zapaleniem wątroby typu C w wywiadzie.

Równoczesne leczenie anakinrą

Równoczesne podawanie etanerceptu i anakinry było związane z większym ryzykiem wystąpienia ciężkich infekcji i neutropenii niż w przypadku monoterapii etanerceptem. Nie wykazano zwiększonych korzyści klinicznych wynikających z jednoczesnego zastosowania tych leków. Z tego względu nie zaleca się jednoczesnego stosowania produktu Erelzi i anakinry (patrz punkty 4.5 i 4.8).

Równoczesne leczenie abataceptem

W badaniach klinicznych równoczesne podawanie etanerceptu i abataceptu prowadziło do zwiększenia liczby przypadków wystąpienia ciężkich zdarzeń niepożądanych. Nie wykazano zwiększonych korzyści klinicznych wynikających z jednoczesnego zastosowania tych leków; jednoczesne stosowanie tych produktów nie jest zalecane (patrz punkt 4.5).

Reakcje alergiczne

Często stwierdzano reakcje alergiczne związane z podawaniem etanerceptu. Odnotowano reakcje alergiczne obejmujące obrzęk naczynioruchowy, pokrzywkę; występowały też ciężkie reakcje alergiczne. W przypadku wystąpienia jakiegokolwiek ciężkiej reakcji alergicznej lub reakcji anafilaktycznej, stosowanie produktu Erelzi należy natychmiast przerwać i wdrożyć odpowiednią terapię.

Immunosupresja

TNF jest mediatorem reakcji zapalnych i moduluje komórkową odpowiedź immunologiczną, więc istnieje prawdopodobieństwo, że leczenie antagonistami TNF (włączając Erelzi) może wpływać na zdolności obronne organizmu przeciw zakażeniom i nowotworom. W badaniu obejmującym 49 dorosłych pacjentów z reumatoidalnym zapaleniem stawów, leczonych etanerceptem, nie potwierdzono zaburzeń nadwrażliwości typu późnego, obniżenia poziomu immunoglobulin lub zmian ilościowych w populacjach komórek efektorowych.

U dwóch pacjentów chorych na idiopatyczne młodzieńcze zapalenie stawów rozwinęło się zakażenie wirusem ospy wietrznej oraz objawy przedmiotowe i podmiotowe aseptycznego zapalenia opon mózgowo-rdzeniowych, które ustąpiły bez następstw klinicznych. Pacjenci poddani znaczącej ekspozycji na wirusa ospy wietrznej powinni czasowo przerwać stosowanie produktu leczniczego Erelzi, a lekarz powinien rozważyć zastosowanie u nich immunoglobuliny przeciw wirusowi ospy wietrznej i półpaśca jako leczenie zapobiegawcze.

Nie badano bezpieczeństwa stosowania ani skuteczności etanerceptu u pacjentów z immunosupresją.

Nowotwory złośliwe i zaburzenia limfoproliferacyjne

Guzy lite i nowotwory układu krwiotwórczego (wyluczając raka skóry)

Po wprowadzeniu produktu do obrotu odnotowano przypadki występowania różnych nowotworów złośliwych (w tym rak piersi, płuc, chłoniak) (patrz punkt 4.8).

W grupie kontrolowanych badań klinicznych z antagonistami TNF u pacjentów otrzymujących antagonistę TNF zaobserwowano więcej przypadków chłoniaka niż w grupie kontrolnej. Jednakże występowały one rzadko, a okres obserwacji po odstawieniu leku u pacjentów przyjmujących placebo był krótszy niż u pacjentów, u których zastosowano leczenie antagonistami TNF. Po wprowadzeniu do obrotu zgłaszano przypadki białaczki u pacjentów leczonych antagonistami TNF. Istnieje zwiększone ryzyko podstawowe wystąpienia chłoniaka i białaczki u pacjentów z reumatoidalnym zapaleniem stawów z długotrwałą, wysoce aktywną, chorobą zapalną, co komplikuje oszacowanie ryzyka.

Według obecnego stanu wiedzy nie można wykluczyć możliwości wystąpienia chłoniaków, białaczki lub innych nowotworów złośliwych układu krwiotwórczego, lub guzów litych u pacjentów leczonych antagonistami TNF. Należy zachować ostrożność podczas podejmowania decyzji o stosowaniu antagonistów TNF u pacjentów z nowotworami złośliwymi w wywiadzie lub podczas podejmowania decyzji o kontynuowaniu leczenia u pacjentów, u których rozwinął się nowotwór złośliwy.

Po wprowadzeniu do obrotu zgłaszano przypadki nowotworów złośliwych, niekiedy prowadzących do zgonu, u dzieci, młodzieży i młodych ludzi (w wieku do 22 lat) leczonych antagonistami TNF (rozpoczęcie terapii w wieku ≤ 18 lat), w tym etanerceptem. Około połowę tych przypadków stanowiły chłoniaki. Pozostałe przypadki to różnorodne nowotwory, w tym rzadkie nowotwory złośliwe typowe dla immunosupresji. Nie można wykluczyć ryzyka rozwinięcia nowotworów u dzieci i młodzieży leczonych antagonistami TNF.

Rak skóry

U pacjentów otrzymujących antagonistów TNF, w tym etanercept, odnotowano przypadki czerniaka i nieczerniakowego raka skóry (ang. NMSC). Po wprowadzeniu produktu do obrotu zgłaszano bardzo sporadyczne przypadki raka z komórek Merkla u pacjentów otrzymujących etanercept. Zaleca się przeprowadzanie okresowych badań skóry u wszystkich pacjentów, zwłaszcza u tych z grupy podwyższonego ryzyka.

Porównując wyniki kontrolowanych badań klinicznych u pacjentów otrzymujących etanercept zaobserwowano większą ilość przypadków nieczerniakowego raka skóry niż u pacjentów z grupy kontrolnej, zwłaszcza u pacjentów z łuszczycą.

Szczepienia

Nie należy podawać żywych szczepionek jednocześnie z produktem Erelzi. Nie ma dostępnych danych dotyczących wtórnego przenoszenia zakażeń przez żywe szczepionki podawane pacjentom stosującym etanercept. W kontrolowanym placebo, randomizowanym badaniu klinicznym z podwójnie ślełą próbą, w którym brali udział dorośli pacjenci z łuszczycowym zapaleniem stawów, w 4. tygodniu badania 184 pacjentów otrzymało wielowalentną pneumokokową szczepionkę polisacharydową. W badaniu tym, u większości pacjentów z łuszczycowym zapaleniem stawów otrzymujących etanercept, wystąpiła odpowiednia odpowiedź immunologiczna komórek B na pneumokokową szczepionkę polisacharydową, ale miana przeciwciał w całości były umiarkowanie niższe i u kilku pacjentów wystąpił dwukrotny wzrost miana przeciwciał w porównaniu z pacjentami nieprzyjmującymi etanerceptu. Kliniczne znaczenie tego spostrzeżenia nie jest znane.

Powstawanie autoprzeciwciał

Leczenie produktem Erelzi może spowodować powstanie przeciwciał autoimmunologicznych (patrz punkt 4.8).

Reakcje hematologiczne

U pacjentów leczonych etanerceptem obserwowano rzadkie przypadki pancytopenii i bardzo rzadkie przypadki niedokrwistości aplastycznej, niekiedy prowadzące do zgonu. W przypadku pacjentów z zaburzeniami składu krwi (dyskrazje) w wywiadzie, należy zachować szczególną ostrożność podczas leczenia produktem Erelzi. Wszyscy pacjenci leczeni produktem Erelzi oraz ich rodzice i (lub) opiekunowie powinni zostać poinformowani o konieczności natychmiastowego zwrócenia się do lekarza w przypadku wystąpienia u pacjenta objawów przedmiotowych i podmiotowych wskazujących na dyskrazję lub zakażenie (np. utrzymująca się gorączka, ból gardła, siniaczenie, krwawienie lub bladeść).

Pacjenci tacy wymagają natychmiastowego zbadania, w tym wykonania pełnej morfologii. W przypadku potwierdzenia dyskrazji, należy odstawić produkt Erelzi.

Zaburzenia neurologiczne

Obserwowano rzadkie przypadki zespołów demielinizacyjnych OUN u pacjentów leczonych etanerceptem (patrz punkt 4.8). Dodatkowo zgłaszano rzadko przypadki obwodowych polineuropatii demielinizacyjnych (w tym zespół Guillaina-Barrégo, przewlekła zapalna polineuropatia demielinizacyjna, polineuropatia demielinizacyjna, wieloogniskowa neuropatia ruchowa). Chociaż nie przeprowadzono badań klinicznych oceniających wpływ leczenia etanerceptem u pacjentów ze stwardnieniem rozsianym, to badania kliniczne przeprowadzone z zastosowaniem innych antagonistów TNF u pacjentów ze stwardnieniem rozsianym wykazały wzrost aktywności procesu chorobowego. Należy uważnie oszacować stosunek ryzyka do korzyści, w tym dokonać oceny stanu neurologicznego, przepisując produkt Erelzi pacjentom z zespołami demielinizacyjnymi we wczesnej fazie lub w wywiadzie, lub pacjentom, u których występuje zwiększone ryzyko rozwinięcia się zespołu demielinizacyjnego.

Leczenie skojarzone

Dwuletnie kontrolowane badanie kliniczne u pacjentów z reumatoidalnym zapaleniem stawów dotyczące jednoczesnego stosowania etanerceptu i metotreksatu nie przyniosło żadnych niespodziewanych wyników dotyczących bezpieczeństwa. Profil bezpieczeństwa etanerceptu stosowanego jednocześnie z metotreksatem był podobny do profilu bezpieczeństwa uzyskanego w badaniach, w których etanercept i metotreksat stosowano pojedynczo. Trwają długoterminowe badania dotyczące oceny bezpieczeństwa stosowania etanerceptu z metotreksatem. Nie określono bezpieczeństwa długotrwałego stosowania etanerceptu w skojarzeniu z innymi przeciwreumatycznymi lekami modyfikującymi przebieg choroby (DMARD).

Nie oceniano stosowania etanerceptu w połączeniu z innymi formami terapii układowej lub fototerapią w leczeniu łuszczycy.

Zaburzenia czynności nerek i wątroby

Z danych farmakokinetycznych wynika, że nie ma potrzeby modyfikowania dawkowania etanerceptu u pacjentów z zaburzeniami czynności nerek lub wątroby (patrz punkt 5.2); doświadczenie kliniczne ze stosowaniem produktu u tych pacjentów jest ograniczone.

Zastoinowa niewydolność serca

Lekarze powinni zachować ostrożność w przypadku podawania produktu Erelzi pacjentom z zastoinową niewydolnością serca. Po wprowadzeniu produktu do obrotu, u osób przyjmujących etanercept obserwowano przypadki nasilania się zastoinowej niewydolności serca o ustalonej lub nieustalonej etiologii. Zgłaszano również rzadkie przypadki (< 0,1%) nowo rozpoznanej zastoinowej niewydolności serca, w tym u pacjentów bez choroby sercowo-naczyniowej w wywiadzie. Niektórzy z tych pacjentów byli w wieku poniżej 50 lat. Dwa duże badania kliniczne oceniające zastosowanie etanerceptu w leczeniu zastoinowej niewydolności serca zostały wcześniej zakończone z powodu braku skuteczności leczenia. Chociaż dane uzyskane w wyniku przeprowadzenia jednego z tych badań nie są rozstrzygające, ich wyniki sugerują możliwość wystąpienia tendencji do pogarszania przebiegu zastoinowej niewydolności serca u pacjentów leczonych etanerceptem.

Alkoholowe zapalenie wątroby

W randomizowanym, kontrolowanym placebo badaniu II fazy u 48 hospitalizowanych pacjentów z umiarkowanym do ciężkiego alkoholowym zapaleniem wątroby, którym podawano etanercept lub placebo, etanercept nie był skuteczny, a odsetek zgonów u pacjentów leczonych etanerceptem był znacznie wyższy po 6 miesiącach. W związku z tym nie należy stosować produktu Erelzi w leczeniu alkoholowego zapalenia wątroby. Lekarze powinni zachować ostrożność stosując produkt Erelzi u pacjentów, u których stwierdzono również umiarkowane do ciężkiego alkoholowe zapalenie wątroby.

Ziarniniakowość Wegenera

W kontrolowanym placebo badaniu, w którym dodatkowo, oprócz standardowej terapii (w tym cyklofosfamidem lub metotreksatem i glikokortykosteroidami), 89 dorosłych pacjentów było leczonych etanerceptem średnio przez okres 25 miesięcy, nie wykazano skuteczności etanerceptu w leczeniu ziarniniakowości Wegenera. Częstość występowania pozaskórnych nowotworów różnego rodzaju była znacznie wyższa u pacjentów leczonych etanerceptem niż w grupie kontrolnej. Produkt Erelzi nie jest zalecany w leczeniu ziarniniakowości Wegenera.

Hipoglikemia u pacjentów z cukrzycą

Po rozpoczęciu leczenia etanerceptem u pacjentów przyjmujących przeciwcukrzycowe produkty lecznicze zgłaszano przypadki wystąpienia hipoglikemii, co wymagało zmniejszenia dawki tych produktów leczniczych u niektórych z pacjentów.

Specjalne grupy pacjentów

Pacjenci w podeszłym wieku

W badaniach trzeciej fazy u pacjentów z reumatoidalnym zapaleniem stawów, łuszczycowym zapaleniem stawów i zeszywniającym zapaleniem stawów kręgosłupa nie obserwowano różnic pod względem częstości występowania działań niepożądanych, ciężkich działań niepożądanych i ciężkich zakażeń pomiędzy pacjentami w wieku 65 lat i starszymi, a pacjentami młodszymi przyjmującymi etanercept. Jednak podczas leczenia pacjentów w podeszłym wieku należy zachować szczególną ostrożność zwłaszcza w odniesieniu do możliwości wystąpienia zakażenia.

Dzieci i młodzież

Szczepienia

Zaleca się, o ile jest to możliwe, aby pacjenci z grupy dzieci i młodzieży byli poddani wszystkim szczepieniom wymaganym przez obowiązujące wytyczne dotyczące szczepień ochronnych przed rozpoczęciem leczenia produktem Erelzi (patrz powyżej Szczepienia).

Zawartość sodu

Produkt leczniczy zawiera mniej niż 1 mmol (23 mg) sodu na 25 mg lub 50 mg, to znaczy, że lek jest zasadniczo „wolny od sodu”.

4.5 Interakcje z innymi produktami leczniczymi i inne rodzaje interakcji

Równoczesne stosowanie anakinry

U dorosłych pacjentów, u których stosowano równocześnie etanercept i anakinrę zaobserwowano zwiększenie częstości występowania ciężkich zakażeń w porównaniu do pacjentów leczonych tylko etanerceptem lub tylko anakinrą (dane historyczne).

Dodatkowo, w kontrolowanym placebo badaniu klinicznym z podwójnie ślełą próbą przeprowadzonym w grupie dorosłych pacjentów otrzymujących metotreksat jako lek podstawowy, w grupie pacjentów leczonych etanerceptem i anakinrą zaobserwowano wyższy wskaźnik występowania ciężkich zakażeń (7%) i neutropenii w porównaniu z pacjentami leczonymi etanerceptem (patrz punkty 4.4 i 4.8). Nie wykazano większych korzyści klinicznych wynikających z jednoczesnego zastosowania etanerceptu i anakinry, i z tego względu nie zaleca się ich jednoczesnego stosowania.

Równoczesne leczenie abataceptem

W badaniach klinicznych równoczesne podawanie etanerceptu i abataceptu prowadziło do zwiększenia liczby przypadków wystąpienia ciężkich działań niepożądanych. Nie wykazano zwiększonych korzyści klinicznych wynikających z jednoczesnego zastosowania tych leków; jednoczesne stosowanie tych produktów nie jest zalecane (patrz punkt 4.4).

Jednoczesne stosowanie sulfasalazyny

W badaniu klinicznym u dorosłych pacjentów otrzymujących ustalone dawki sulfasalazyny, do których dodano etanercept, u pacjentów z grupy, w której stosowano obydwa leki, wystąpiło znaczące statystycznie zmniejszenie liczby krwinek białych w porównaniu z pacjentami z grup, w których stosowano tylko etanercept lub tylko sulfasalazynę. Kliniczne znaczenie tej interakcji nie jest znane. Lekarze powinni zachowywać ostrożność podczas podejmowania decyzji o stosowaniu terapii skojarzonej z sulfasalazyną.

Brak interakcji

W badaniach klinicznych nie obserwowano występowania interakcji podczas przyjmowania etanerceptu z glikokortykosteroidami, salicylanami (z wyjątkiem sulfasalazyny), niesteroidowymi lekami przeciwzapalnymi (NLPZ), lekami przeciwbólowymi i metotreksatem. Zalecenia dotyczące szczepień – patrz punkt 4.4.

Nie obserwowano klinicznie znaczących farmakokinetycznych interakcji w badaniach z metotreksatem, digoksyną i warfaryną.

4.6 Wpływ na płodność, ciążę i laktację

Kobiety w wieku rozrodczym

Kobiety w wieku rozrodczym powinny rozważyć stosowanie odpowiedniej antykoncepcji, aby nie zachodziły w ciążę w trakcie leczenia produktem Erelzi oraz przez trzy tygodnie po przerwaniu leczenia.

Ciąża

Badania toksyczności rozwojowej prowadzone na szczurach i królikach nie wykazały zależnego od etanerceptu, szkodliwego działania na płody lub noworodki szczurów. Wpływ etanerceptu na przebieg ciąży badano w dwóch obserwacyjnych badaniach kohortowych. W pierwszym z tych badań porównującym ciężce narażone w trakcie pierwszego trymestru na etanercept (n = 370) z ciężciami nienarażonymi na etanercept lub innych antagonistów TNF (n = 164) zaobserwowano wyższy odsetek ciężkich wad wrodzonych (skorygowany iloraz szans 2,4, 95% CI: 1,0–5,5). Rodzaje zgłaszanych ciężkich wad wrodzonych były zgodne z najczęściej zgłaszanymi w populacji ogólnej i nie zidentyfikowano żadnego wzorca takich nieprawidłowości. Nie zaobserwowano zmiany odsetka samoistnych poronień, porodów martwych płodów ani drobnych wad wrodzonych. W drugim, międzynarodowym obserwacyjnym badaniu rejestrowym porównującym ryzyko niekorzystnego przebiegu ciąży między kobietami przyjmującymi etanercept w okresie pierwszych 90 dni ciąży (n = 425) a kobietami przyjmującymi leki niebiologiczne (n = 3497) nie stwierdzono zwiększonego ryzyka ciężkich wad wrodzonych [szacowany iloraz szans (OR) = 1,22; 95% CI: 0,79–1,90; skorygowany OR = 0,96; 95% CI: 0,58–1,60 po uwzględnieniu kraju, chorób występujących u matki, liczby przeżytych porodów, wieku matki oraz palenia tytoniu we wczesnym okresie ciąży]. Ponadto w badaniu tym nie wykryto zwiększonego ryzyka drobnych wad wrodzonych, porodów przedwczesnych, martwych urodzeń ani zakażeń w pierwszym roku życia niemowląt urodzonych przez kobiety przyjmujące etanercept podczas ciąży. Produkt Erelzi należy stosować w ciąży tylko wówczas, gdy jest to bezspornie konieczne.

Etanercept przenika przez łożysko i był wykrywany w surowicy niemowląt urodzonych przez pacjentki leczone w trakcie ciąży etanerceptem. Znaczenie kliniczne tego zjawiska jest nieznane, jednak niemowlęta mogą być narażone na zwiększone ryzyko zakażeń. Zasadniczo nie zaleca się podawania żywych szczepionek niemowlętom do 16 tygodni po ostatniej dawce produktu leczniczego Erelzi przyjętej przez matkę.

Karmienie piersią

Zgłaszano, że etanercept po podaniu podskórnym przenika do mleka ludzkiego. U karmiących samic szczurów po podaniu podskórnym etanercept przenikał do mleka i był wykrywany w surowicy młodych szczurów. Z uwagi na fakt, iż immunoglobuliny, podobnie jak wiele innych produktów leczniczych, mogą przenikać do mleka ludzkiego, należy podjąć decyzję czy przerwać karmienie piersią czy przerwać podawanie produktu Erelzi, biorąc pod uwagę korzyści z karmienia piersią dla dziecka i korzyści z leczenia dla matki.

Płodność

Nie są dostępne dane niekliniczne z badań około- i pourodzeniowej toksyczności etanerceptu oraz wpływu etanerceptu na płodność i ogólne zdolności rozrodcze.

4.7 Wpływ na zdolność prowadzenia pojazdów i obsługiwanie maszyn

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

4.8 Działania niepożądane

Podsumowanie profilu bezpieczeństwa

Do najczęściej zgłaszanych działań niepożądanych należą reakcje w miejscu wstrzyknięcia (takie jak ból, obrzęk, świąd, rumień i krwawienie w miejscu wkłucia), infekcje (takie jak infekcje górnych dróg oddechowych, zapalenie oskrzeli, zapalenie pęcherza oraz infekcje skórne), ból głowy, reakcje alergiczne, powstawanie autoprzeciwciał, świąd i gorączka.

Zgłaszano również ciężkie działania niepożądane dla etanerceptu. Antagoniści TNF, w tym etanercept, działają na układ immunologiczny i ich stosowanie może wpływać na siły obronne organizmu przeciw infekcjom i nowotworom. Ciężkie zakażenia występują u mniej niż 1 na 100 pacjentów leczonych etanerceptem. Zgłoszenia obejmowały zgon oraz zagrażające życiu infekcje i sepsę. Podczas stosowania etanerceptu zgłaszano różne nowotwory złośliwe, w tym nowotwór piersi, płuc, skóry oraz gruczołów limfatycznych (chłoniak).

Zgłaszano również ciężkie reakcje hematologiczne, neurologiczne i autoimmunologiczne, w tym rzadkie przypadki pancytopenii oraz bardzo rzadkie przypadki niedokrwistości aplastycznej. Podczas stosowania etanerceptu obserwowano, odpowiednio, rzadkie i bardzo rzadkie przypadki zespołów demielinizacyjnych ośrodkowego oraz obwodowego układu nerwowego. Rzadko zgłaszano przypadki toczenia rumieniowatego, zespołów toczniopodobnych oraz zapalenia naczyń.

Wykaz działań niepożądanych

Podana niżej lista reakcji niepożądanych została oparta na doświadczeniu z badań klinicznych przeprowadzonych u dorosłych i po wprowadzeniu produktu do obrotu.

Działania niepożądane zostały podane zgodnie z klasyfikacją układów i narządów i wymienione zgodnie z częstością występowania (liczba pacjentów, u których może wystąpić dany objaw) według następującego podziału: bardzo często ($\geq 1/10$ pacjentów), często ($\geq 1/100$ do $< 1/10$), niezbyt często ($\geq 1/1\ 000$ do $< 1/100$), rzadko ($\geq 1/10\ 000$ do $< 1/1\ 000$), bardzo rzadko ($< 1/10\ 000$), częstość nieznana (częstość nie może być określona na podstawie dostępnych danych).

Klasyfikacja układów i narządów	Bardzo często $\geq 1/10$	Często $\geq 1/100$ do $< 1/10$	Niezbyt często $\geq 1/1000$ do $< 1/100$	Rzadko $\geq 1/10\ 000$ do $< 1/1000$	Bardzo rzadko $< 1/10\ 000$	Nieznana (częstość nie może być określona na podstawie dostępnych danych)
Zakażenia i zarażenia pasożytnicze	Infekcja (w tym infekcja górnych dróg oddechowych, zapalenie oskrzeli, zapalenie pęcherza, infekcja skórna)*		Ciężkie infekcje (w tym zapalenie płuc, zapalenie tkanki łącznej, bakteryjne zapalenie stawów, posocznica i zarażenia pasożytnicze)*	Gruźlica, zakażenia oportunistyczne (w tym zakażenia: inwazyjne grzybicze, pierwotniakowe, bakteryjne, atypowe mykobakteryjne, wirusowe i Legionella)*		Reaktywacja zakażenia wirusem zapalenia wątroby typu B, listerioza
Nowotwory łagodne, złośliwe i nieokreślone (w tym			Nieczerniakowy rak skóry* (patrz punkt 4.4)	Czerniak złośliwy (patrz punkt 4.4), chłoniak, białaczka		Rak z komórek Merkla (patrz punkt 4.4),

Klasyfikacja układów i narządów	Bardzo często ≥ 1/10	Często ≥ 1/100 do < 1/10	Niezbyt często ≥ 1/1000 do < 1/100	Rzadko ≥ 1/10 000 do < 1/1000	Bardzo rzadko < 1/10 000	Nieznana (częstość nie może być określona na podstawie dostępnych danych)
torbiele i polipy)						mięsak Kaposiego
Zaburzenia krwi i układu chłonnego			Trombocytopenia, anemia, leukopenia, neutropenia	Pancytopenia*	Niedokrwistość aplastyczna*	Histiocytoza z erytrofagocytozą (zespół aktywacji makrofagów)*
Zaburzenia układu immunologicznego		Reakcje alergiczne (patrz „Zaburzenia skóry i tkanki podskórnej”), powstawanie auto-przeciwciał*	Zapalenie naczyń [w tym zapalenie naczyń z obecnością przeciwciał przeciwko cytoplazmie granulocytów obojętno-chłonnych]	Ciężkie reakcje alergiczne/ anafilaktyczne (w tym obrzęk naczynioruchowy, skurcz oskrzeli), sarkoidoza		Nasilenie objawów zapalenia skórno-mięśniowego
Zaburzenia układu nerwowego	Ból głowy			Przypadki zespołów demielinizacyjnych ośrodkowego układu nerwowego, takie jak stwardnienie rozsiane lub ograniczone zespoły demielinizacji, jak zapalenie nerwu wzrokowego i poprzeczne zapalenie rdzenia (patrz punkt 4.4), przypadki obwodowych polineuropatii demielinizacyjnych, w tym zespół Guillaina-Barrégo, przewlekła zapalna polineuropatia demielinizacyjna, polineuropatia demielinizacyjna i wieloogniskowa neuropatia ruchowa (patrz		

Klasyfikacja układów i narządów	Bardzo często ≥ 1/10	Często ≥ 1/100 do < 1/10	Niezbyt często ≥ 1/1000 do < 1/100	Rzadko ≥ 1/10 000 do < 1/1000	Bardzo rzadko < 1/10 000	Nieznana (częstość nie może być określona na podstawie dostępnych danych)
				punkt 4.4), drgawki		
Zaburzenia oka			Zapalenie błony naczyniowej oka, zapalenie twardówki			
Zaburzenia serca			Nasilenie zastoinowej niewydolności serca (patrz punkt 4.4)	Nowe zachorowanie na zastoinową niewydolność serca (patrz punkt 4.4)		
Zaburzenia układu oddechowego, klatki piersiowej i śródpiersia				Choroba śródmiąższowa płuc (w tym zapalenie płuc oraz zwłóknienie płuc)*		
Zaburzenia żołądka i jelit			Nieswoiste zapalenie jelit			
Zaburzenia wątroby i dróg żółciowych			Zwiększona aktywność enzymów wątrobowych*	Auto-immunologiczne zapalenie wątroby*		
Zaburzenia skóry i tkanki podskórnej		Świąd, wysypka	Obrzęk naczynioruchowy, łuszczyca (w tym nowe zachorowanie lub nasilenie oraz łuszczyca krostkowa, głównie dłoni i stóp), pokrzywka, zmiany łuszczycopodobne	Zespół Stevensa-Johnsona, zapalenie naczyń skóry (w tym zapalenie naczyń z nadwrażliwością), rumień wielopostaciowy, reakcje lizajawate	Martwica toksyczno-rozplywna naskórka	
Zaburzenia mięśniowo-szkieletowe i tkanki łącznej				Skórny toczeń rumieniowaty, podostry skórny toczeń rumieniowaty, zespół toczniopodobny		

Klasyfikacja układów i narządów	Bardzo często ≥ 1/10	Często ≥ 1/100 do < 1/10	Niezbyt często ≥ 1/1000 do < 1/100	Rzadko ≥ 1/10 000 do < 1/1000	Bardzo rzadko < 1/10 000	Nieznana (częstość nie może być określona na podstawie dostępnych danych)
Zaburzenia ogólne i stany w miejscu podania	Reakcje w miejscu wstrzyknięcia (w tym krwawienie, zasinienie, rumień, świąd, ból, obrzęk)*	Gorączka				

*Patrz poniżej „Opis wybranych działań niepożądanych”.

Opis wybranych działań niepożądanych

Nowotwory i zaburzenia limfoproliferacyjne

Zaobserwowano sto dwadzieścia dziewięć (129) nowych przypadków nowotworów różnego rodzaju w grupie 4 114 pacjentów z reumatoidalnym zapaleniem stawów, biorących udział w trwających około 6 lat badaniach klinicznych etanerceptu, włączając 231 pacjentów leczonych etanerceptem w połączeniu z metotreksatem w trakcie dwuletniego badania aktywnie kontrolowanego. Odnotowana częstość występowania nowotworów była podobna do spodziewanej zachorowalności na nowotwory w populacji objętej badaniami. W badaniu klinicznym trwającym około 2 lat, obejmującym 240 pacjentów z łuszczycowym zapaleniem stawów, leczonych etanerceptem, odnotowano wystąpienie 2 przypadków nowotworów. W trwających ponad 2 lata badaniach klinicznych, obejmujących 351 pacjentów z zeszywniającym zapaleniem stawów kręgosłupa, odnotowano wystąpienie 6 przypadków nowotworów u pacjentów leczonych etanerceptem. W grupie 2 711 pacjentów z łuszczycą zwykłą (plackowatą) leczonych etanerceptem w badaniach klinicznych z podwójnie ślepą próbą oraz otwartych, trwających do 2,5 roku, stwierdzono 30 przypadków nowotworów i 43 przypadki nieczerniakowatego raka skóry.

W grupie 7 416 pacjentów z reumatoidalnym zapaleniem stawów, łuszczycowym zapaleniem stawów, zeszywniającym zapaleniem stawów kręgosłupa i łuszczycą zwykłą, leczonych etanerceptem w badaniach klinicznych, odnotowano 18 przypadków wystąpienia chłoniaka.

Przypadki występowania różnych nowotworów (w tym raka piersi, płuca i chłoniaka) odnotowano także po wprowadzeniu produktu do obrotu (patrz punkt 4.4).

Reakcje w miejscu wstrzyknięcia

U pacjentów z chorobami reumatycznymi leczonych etanerceptem znacznie częściej (w porównaniu z placebo) występowały odczyny w miejscu wstrzyknięcia (36% w stosunku do 9%). Reakcje w miejscu wstrzyknięcia występowały zwykle w pierwszym miesiącu leczenia. Średni czas utrzymywania się odczynów miejscowych wynosił około 3 do 5 dni. W większości przypadków reakcji miejscowych po podaniu etanerceptu nie stosowano żadnego leczenia, a u pacjentów, u których leczenie takie wprowadzono, stosowano produkty działające miejscowo, takie jak kortykosteroidy lub doustne leki przeciwhistaminowe. Ponadto u niektórych pacjentów, równoległe z reakcjami miejscowymi występującymi w miejscu ostatniego wstrzyknięcia, występowały ponownie reakcje skórne w miejscu poprzedniego wstrzyknięcia. Reakcje te były na ogół przemijające i nie nawracały w miarę kontynuowania leczenia etanerceptem.

W kontrolowanych badaniach klinicznych u pacjentów z łuszczycą zwykłą (plackowatą), u około 13,6% pacjentów leczonych etanerceptem wystąpiły reakcje w miejscu wstrzyknięcia w porównaniu do 3,4% w grupie, której podawano placebo w ciągu pierwszych 12 tygodni leczenia.

Ciężkie zakażenia

W kontrolowanych placebo badaniach klinicznych nie obserwowano zwiększenia częstości występowania ciężkich zakażeń (śmiertelnych, zagrażających życiu, wymagających leczenia szpitalnego lub dożylnego podawania antybiotyków). Ciężkie zakażenia występowały u 6,3% pacjentów z reumatoidalnym zapaleniem stawów leczonych etanerceptem przez okres do 48 miesięcy. Należą do nich: ropnie (o różnej lokalizacji), bakteriemia, zapalenie oskrzeli, zapalenie kaletki stawowej, zapalenie tkanki łącznej, zapalenie pęcherzyka żółciowego, biegunka, zapalenie uchyłków, zapalenie wsierdzia (podejrzewane), zapalenie żołądka i jelit, zapalenie wątroby typu B, półpasiec, owrzodzenie podudzi, zakażenie jamy ustnej, zapalenie szpiku, zapalenie ucha, zapalenie otrzewnej, zapalenie płuc, odmiedniczkowe zapalenie nerek, posocznica, septyczne zapalenie stawów, zapalenie zatok, zakażenie skóry, owrzodzenie skóry, zakażenie układu moczowego, zapalenie naczyń i zakażenie rany. W dwuletnim aktywnie kontrolowanym badaniu, w którym pacjenci byli leczeni etanerceptem stosowanym pojedynczo, metotreksatem stosowanym pojedynczo i etanerceptem stosowanym jednocześnie z metotreksatem, wskaźnik ciężkich zakażeń był zbliżony w każdej z badanych grup. Aczkolwiek, nie można wykluczyć, że skojarzenie etanerceptu z metotreksatem mogłoby być związane z wzrostem wskaźnika zakażeń.

W kontrolowanych placebo badaniach klinicznych z udziałem grupy pacjentów z łuszczycą zwykłą (plackowatą) do 24. tygodnia trwania badania nie odnotowano różnicy w częstości występowania infekcji wśród pacjentów leczonych etanerceptem i pacjentów przyjmujących placebo. U pacjentów leczonych etanerceptem stwierdzono ciężkie infekcje, które obejmowały: zapalenie tkanki łącznej, zapalenie żołądka i jelit, zapalenie płuc, zapalenie pęcherzyka żółciowego, zapalenie szpiku, zapalenie żołądka, zapalenie wyrostka robaczkowego, paciorkowcowe zapalenie powięzi, zapalenie mięśni, wstrząs septyczny, zapalenie uchyłka i ropień. W badaniach z podwójnie ślepą próbą i badaniach otwartych, dotyczących łuszczycowego zapalenia stawów u jednego pacjenta odnotowano ciężkie zakażenie (zapalenie płuc).

Ciężkie i śmiertelne zakażenia obserwowano w czasie stosowania etanerceptu; odnotowane czynniki chorobotwórcze to bakterie, prątki (w tym gruźlicy), wirusy i grzyby. Niektóre z tych zakażeń wystąpiły w ciągu kilku tygodni od rozpoczęcia leczenia etanerceptem i dotyczyły chorych z reumatoidalnym zapaleniem stawów, u których dodatkowo współistniały inne choroby (np. cukrzyca, zastoinowa niewydolność serca, czynne lub przewlekłe zakażenia w wywiadzie) (patrz punkt 4.4). Etanercept może zwiększać śmiertelność w przypadkach rozpoznanej posocznicy.

Zgłaszano przypadki wystąpienia zakażeń oportunistycznych związanych z podawaniem etanerceptu w tym zakażeń: inwazyjnych grzybiczych, zarażeń pasożytniczych (w tym pierwotniakowych), wirusowych (w tym półpaścem), bakteryjnych (w tym *Listeria* i *Legionella*) oraz atypowych mykobakteryjnych. Na podstawie zebranych danych z badań klinicznych, zakażenia oportunistyczne wystąpiły u 0,09% z 15 402 badanych, u których zastosowano etanercept. Standaryzowany współczynnik ekspozycji wynosił 0,06 przypadków na 100 pacjento-lat. Z danych zgromadzonych po wprowadzeniu produktu do obrotu wynika, że w przybliżeniu połowa wszystkich zgłoszonych przypadków zakażeń oportunistycznych to inwazyjne zakażenia grzybicze. Najczęściej zgłaszane inwazyjne zakażenia grzybicze obejmowały zakażenia wywołane przez *Candida*, *Pneumocystis*, *Aspergillus* i *Histoplasma*. Oceniono, że inwazyjne zakażenia grzybicze były przyczyną więcej niż połowy zgonów wśród pacjentów z zakażeniami oportunistycznymi. Przypadki zgonów zgłaszano głównie w przypadku pacjentów z pneumocystozą, z niespecyficznymi układowymi zakażeniami grzybiczymi i aspergilozą (patrz punkt 4.4).

Autoprzeciwciała

Próbki surowicy dorosłych pacjentów badano na obecność autoprzeciwciał w wielu przedziałach czasowych. Wśród pacjentów z reumatoidalnym zapaleniem stawów badanych w kierunku obecności przeciwciał przeciwjądrowych (ANA), odsetek osób, u których wystąpiły nowe, dodatnie ANA ($\geq 1:40$) był większy w grupie leczonej etanerceptem (11%) niż w grupie placebo (5%). Procent pacjentów, u których wystąpiły nowe, dodatnie przeciwciała skierowane przeciw podwójnie skręconemu DNA, był również większy w grupie leczonej etanerceptem niż w grupie placebo i wynosił, oznaczany metodą radioimmunologiczną, odpowiednio 15% i 4%, a z zastosowaniem testu z *Crithidia luciliae* - odpowiednio 3% i 0%. Odsetek pacjentów, u których rozwinęły się przeciwciała antykardiolipinowe był podobny w grupie leczonej etanerceptem i w grupie placebo. Nie jest znany wpływ długotrwałego leczenia etanerceptem na rozwój chorób autoimmunologicznych.

Odnotowano rzadkie przypadki chorych, w tym pacjentów z czynnikiem reumatoidalnym, u których doszło do wytworzenia innych autoprzeciwciał w połączeniu z zespołem toczniopodobnym lub wysypką, opisywaną w przebiegu objawowego klinicznie, potwierdzonego biopsją podostrego lub przewlekłego tocznia skórniego.

Pancytopenia i niedokrwistość aplastyczna

Po wprowadzeniu leku do obrotu odnotowano przypadki pancytopenii i niedokrwistości aplastycznej, niekiedy kończące się zgonem (patrz punkt 4.4).

Choroba śródmiąższowa płuc

W kontrolowanych badaniach klinicznych etanerceptu podawanego we wszystkich wskazaniach częstość występowania (odsetek przypadków) choroby śródmiąższowej płuc u pacjentów otrzymujących etanercept bez skojarzenia z metotreksatem wyniosła 0,06% (rzadko). W kontrolowanych badaniach klinicznych pozwalających na podawanie etanerceptu w skojarzeniu z metotreksatem częstość występowania (odsetek przypadków) choroby śródmiąższowej płuc wyniosła 0,47% (niezbyt często). Po wprowadzeniu produktu do obrotu odnotowano przypadki wystąpienia choroby śródmiąższowej płuc (obejmujące zapalenie płuc oraz zwłóknienie płuc), niekiedy kończące się zgonem.

Równoczesne stosowanie anakinry

W badaniach, w których dorosłym pacjentom podawano równocześnie etanercept i anakinrę zaobserwowano wyższy wskaźnik występowania ciężkich infekcji niż u pacjentów, leczonych tylko etanerceptem, a u 2% pacjentów (3 ze 139) rozwinęła się neutropenia (całkowita liczba neutrofilów $< 1000 \text{ mm}^3$). U jednego pacjenta z neutropenią wystąpiło zapalenie tkanki łącznej, które ustąpiło po leczeniu szpitalnym (patrz punkty 4.4 i 4.5).

Zwiększona aktywność enzymów wątrobowych

W okresach, w których kontrolowane badania kliniczne etanerceptu podawanego we wszystkich wskazaniach były prowadzone metodą podwójnie ślepej próby, częstość występowania (odsetek przypadków) zdarzeń niepożądanych w postaci zwiększonej aktywności enzymów wątrobowych u pacjentów otrzymujących etanercept bez skojarzenia z metotreksatem wyniosła 0,54% (niezbyt często). W okresach, w których kontrolowane badania kliniczne pozwalające na podawanie etanerceptu w skojarzeniu z metotreksatem były prowadzone metodą podwójnie ślepej próby, częstość występowania (odsetek przypadków) zdarzeń niepożądanych w postaci zwiększonej aktywności enzymów wątrobowych wyniosła 4,18% (często).

Autoimmunologiczne zapalenie wątroby

W kontrolowanych badaniach klinicznych etanerceptu podawanego we wszystkich wskazaniach częstość występowania (odsetek przypadków) autoimmunologicznego zapalenia wątroby u pacjentów otrzymujących etanercept bez skojarzenia z metotreksatem wyniosła 0,02% (rzadko). W kontrolowanych

badaniach klinicznych pozwalających na podawanie etanerceptu w skojarzeniu z metotreksatem częstość występowania (odsetek przypadków) autoimmunologicznego zapalenia wątroby wyniosła 0,24% (niezbyt często).

Dzieci i młodzież

Działania niepożądane u dzieci i młodzieży z młodzieńczym idiopatycznym zapaleniem stawów
Uogólniając - zdarzenia niepożądane występujące u dzieci i młodzieży z młodzieńczym idiopatycznym zapaleniem stawów były podobne pod względem częstości występowania i rodzaju do zdarzeń niepożądanych obserwowanych u pacjentów dorosłych. Różnice między dziećmi i dorosłymi oraz inne szczególne uwarunkowania omówiono w poniższych akapitach.

Zakażenia obserwowane w badaniach klinicznych u pacjentów z idiopatycznym młodzieńczym zapaleniem stawów w wieku od 2 do 18 lat miały ogólnie łagodny do umiarkowanego przebieg i pokrywały się z zakażeniami powszechnie występującymi w populacji dzieci i młodzieży leczonej ambulatoryjnie. Wśród ciężkich zdarzeń niepożądanych obserwowano ospę wietrzną z przedmiotowymi i podmiotowymi objawami aseptycznego zapalenia opon mózgowo-rdzeniowych, które ustąpiły bez następstw klinicznych (patrz także punkt 4.4), zapalenie wyrostka robaczkowego, zapalenie żołądka i jelit, depresję/zaburzenia osobowości, owrzodzenia skóry, zapalenie przełyku/nieżyt żołądka, wstrząs septyczny w przebiegu zakażenia paciorkowcem grupy A, cukrzyca typu I, infekcje tkanek miękkich i ran po zabiegach chirurgicznych.

W jednym badaniu u dzieci z idiopatycznym młodzieńczym zapaleniem stawów, w wieku od 4 do 17 lat, u 43 z 69 dzieci (62%) wystąpiły zakażenia w trakcie przyjmowania etanerceptu w okresie 3 miesięcy trwania badania (część 1 otwarta), a częstość i nasilenie zakażeń były podobne do zaobserwowanych u 58 pacjentów, którzy brali udział w trwającym 12 miesięcy otwartym rozszerzeniu badania. Rodzaj i proporcje występowania zdarzeń niepożądanych u pacjentów z idiopatycznym młodzieńczym zapaleniem stawów były podobne do obserwowanych u pacjentów dorosłych, chorych na reumatoidalne zapalenie stawów, biorących udział w badaniach etanerceptu. Większość tych zdarzeń miała łagodny przebieg. Niektóre zdarzenia niepożądane występowały częściej w grupie 69 pacjentów z idiopatycznym młodzieńczym zapaleniem stawów leczonych etanerceptem przez 3 miesiące, niż w grupie 349 pacjentów dorosłych chorych na reumatoidalne zapalenie stawów. Do zdarzeń tych należały: bóle głowy (19% pacjentów, 1,7 zdarzeń/pacjento-rok), nudności (9%, 1,0 zdarzenie/pacjento-rok), bóle brzucha (19%, 0,74 zdarzenie/pacjento-rok) i wymioty (13%, 0,74 zdarzenie/pacjento-rok).

W badaniach klinicznych u pacjentów z idiopatycznym młodzieńczym zapaleniem stawów zgłoszono 4 przypadki zespołu aktywacji makrofagów.

Działania niepożądane u dzieci i młodzieży z łuszczycą zwykłą (plackowatą)

Zdarzenia niepożądane zaobserwowane w 48-tygodniowym badaniu z udziałem 211 dzieci w wieku od 4 do 17 lat z łuszczycą zwykłą (plackowatą), były podobne do tych, które obserwowano we wcześniejszych badaniach z udziałem dorosłych pacjentów z łuszczycą zwykłą (plackowatą).

Zgłaszanie podejrzewanych działań niepożądanych

Po dopuszczeniu produktu leczniczego do obrotu istotne jest zgłaszanie podejrzewanych działań niepożądanych. Umożliwia to nieprzerwane monitorowanie stosunku korzyści do ryzyka stosowania produktu leczniczego. Osoby należące do fachowego personelu medycznego powinny zgłaszać wszelkie podejrzewane działania niepożądane za pośrednictwem Departamentu Monitorowania Niepożądanych Działań Produktów Leczniczych Urzędu Rejestracji Produktów Leczniczych, Wyrobów Medycznych i Produktów Biobójczych

Al. Jerozolimskie 181C PL-02 222 Warszawa
Tel.: + 48 22 49 21 301 Faks: + 48 22 49 21 309
Strona internetowa: <https://smz.ezdrowie.gov.pl>

4.9 Przedawkowanie

W badaniach klinicznych nie zaobserwowano działań toksycznych produktu, które ograniczałyby wielkość dawki u pacjentów z reumatoidalnym zapaleniem stawów. Największą ocenianą dawką produktu było dożylnie podanie dawki nasycającej 32 mg/m², po którym następowały wstrzyknięcia podskórne dawek po 16 mg/m² dwa razy w tygodniu. Jeden z pacjentów chorych na reumatoidalne zapalenie stawów, w wyniku pomyłki, wstrzykiwał sobie podskórnie 62 mg etanerceptu dwa razy w tygodniu, przez 3 tygodnie i nie wystąpiły u niego działania niepożądane. Nie jest znane antidotum na etanercept.

5. WŁAŚCIWOŚCI FARMAKOLOGICZNE

5.1 Właściwości farmakodynamiczne

Grupa farmakoterapeutyczna: Leki immunosupresyjne, Inhibitory czynnika martwicy nowotworów alfa (TNF- α), kod ATC: L04AB01.

Erelzi jest produktem leczniczym biopodobnym. Szczegółowe informacje są dostępne na stronie internetowej Europejskiej Agencji Leków <http://www.ema.europa.eu>.

Czynnik martwicy nowotworów (ang. Tumor Necrosis Factor – TNF) jest główną cytokiną biorącą udział w procesie zapalnym toczącym się w przebiegu reumatoidalnego zapalenia stawów. U pacjentów z łuszczycowym zapaleniem stawów stwierdzono również podwyższone stężenie TNF w błonie maziówkowej i blaszkach łuszczycowych, a u pacjentów z zeszywniającym zapaleniem stawów kręgosłupa w surowicy i tkance maziówkowej. W łuszczycy zwykłej (plackowatej) naciek komórek zapalnych, włączając komórki T, prowadzi do wzrostu poziomu TNF w tkankach dotkniętych łuszczycą w porównaniu z poziomem w niedotkniętej chorobą skórze. Etanercept kompetycyjnie hamuje wiązanie TNF z powierzchniowymi receptorami komórkowymi, zmniejszając w ten sposób aktywność biologiczną TNF. TNF i limfotoksyna są cytokinami o działaniu prozapalnym, które wiążą się z dwoma różnymi, o masie cząsteczkowej 55-kilodaltonów (p55) i 75-kilodaltonów (p75), powierzchniowymi receptorami komórkowymi czynnika martwicy nowotworów (TNFRs). Oba rodzaje receptorów TNFRs występują naturalnie w postaci przezbłonowej i rozpuszczalnej. Uważa się, że rozpuszczalne formy receptora TNFRs regulują aktywność biologiczną TNF.

TNF i limfotoksyna występują głównie w postaci homotrimerów, których aktywność biologiczna zależy od krzyżowego wiązania z powierzchniowymi receptorami komórkowymi TNFRs. Rozpuszczalne receptory w formie dimerycznej, takie jak etanercept, wykazują większe powinowactwo do TNF niż receptory monomeryczne i przez to są znacznie silniejszymi, kompetycyjnymi inhibitorami wiązania TNF z jego receptorami komórkowymi. Ponadto, zastosowanie fragmentu Fc immunoglobuliny, jako elementu wiążącego w budowie dimerycznego receptora powoduje, że tak otrzymany receptor dimeryczny ma dłuższy okres półtrwania w surowicy.

Mechanizm działania

Większość patologicznych zmian stawowych występujących w przebiegu reumatoidalnego zapalenia stawów, zeszywniającego zapalenia stawów kręgosłupa i patologii skóry w łuszczycy zwykłej

(plackowatej) przebiega z udziałem cząsteczek prozapalnych, połączonych w sieć kontrolowaną przez TNF. Mechanizm działania etanerceptu polega na kompetycyjnym hamowaniu łączenia się TNF z jego powierzchniowymi receptorami komórkowymi TNFR i zapobieganiu w ten sposób zależnej od TNF odpowiedzi komórkowej, co w rezultacie sprawia, że TNF staje się biologicznie nieaktywny. Etanercept może także modulować odpowiedzi biologiczne kontrolowane przez inne cząsteczki (np. cytokiny, cząsteczki adhezyjne lub proteiny), które są indukowane lub regulowane przez TNF.

Skuteczność kliniczna i bezpieczeństwo stosowania

W tym podpunkcie przedstawione są dane z czterech randomizowanych kontrolowanych badań klinicznych dotyczących dorosłych pacjentów z reumatoidalnym zapaleniem stawów, jednego badania u dorosłych pacjentów z łuszczycowym zapaleniem stawów, jednego badania u dorosłych pacjentów z zeszywniającym zapaleniem stawów kręgosłupa, dwóch badań u dorosłych pacjentów z osiową spondyloartropatią bez zmian radiologicznych, czterech badań u dorosłych pacjentów z łuszczycą zwykłą (plackowatą), trzech badań u pacjentów z idiopatycznym młodzieńczym zapaleniem stawów oraz jednego badania z udziałem dzieci i młodzieży z łuszczycą zwykłą (plackowatą).

Dorośli pacjenci z reumatoidalnym zapaleniem stawów

Skuteczność etanerceptu oceniano w randomizowanym, z podwójnie ślełą próbą badaniu klinicznym kontrolowanym placebo. Wzięło w nim udział 234 dorosłych pacjentów z czynnym reumatoidalnym zapaleniem stawów; u pacjentów tych zastosowanie co najmniej jednego, ale nie więcej niż 4 przeciwreumatycznych leków modyfikujących przebieg choroby (ang. Disease Modifying Antirheumatic Drugs – DMARD) nie przyniosło wyników. Przez 6 kolejnych miesięcy pacjentom podawano podskórnie dwa razy w tygodniu 10 mg lub 25 mg etanerceptu albo placebo. Uzyskane w badaniu wyniki przedstawiono w procentowej skali poprawy przebiegu reumatoidalnego zapalenia stawów, opracowanej na podstawie kryteriów odpowiedzi ACR (ang. American College of Rheumatology).

Odpowiedzi ACR 20 i ACR 50 występowały częściej po 3 i 6 miesiącach u pacjentów leczonych etanerceptem, niż u pacjentów leczonych placebo (ACR 20: etanercept 62% i 59%, placebo 23% i 11% po odpowiednio 3 i 6 miesiącach; ACR 50: etanercept 41% i 40%, placebo 8% i 5% odpowiednio po 3 i 6 miesiącach; $p < 0,01$ etanercept wobec placebo w każdym punkcie czasowym dla odpowiedzi ACR 20 i ACR 50).

Po upływie 3 i 6 miesięcy leczenia około 15% pacjentów otrzymujących etanercept uzyskało odpowiedź ACR 70, podczas gdy w grupie placebo taka odpowiedź wystąpiła u mniej niż 5% pacjentów. Wśród pacjentów leczonych etanerceptem, odpowiedź kliniczna występowała na ogół w ciągu 1 do 2 tygodni od rozpoczęcia leczenia, a prawie zawsze przed upływem 3 miesięcy. Obserwowano zależność odpowiedzi od dawki; wyniki podawania leku w dawce 10 mg były lepsze niż po stosowaniu placebo, ale gorsze niż po dawce 25 mg. Etanercept okazał się znacząco lepszy od placebo w ocenie wszystkich składowych kryteriów ACR oraz w ocenie innych objawów aktywności reumatoidalnego zapalenia stawów, nienależących do oceny ACR, takich jak np. sztywność poranna. W trakcie badania jego uczestnicy byli oceniani co 3 miesiące za pomocą kwestionariusza oceny stanu zdrowia (ang. Health Assessment Questionnaire, HAQ) obejmującego stopień niepełnosprawności, żywotność, zdrowie psychiczne, ogólny stan zdrowia i wskaźniki stanu zdrowia zależne od zapalenia stawów. W porównaniu z kontrolą, u pacjentów leczonych etanerceptem, po upływie 3 i 6 miesięcy poprawie uległy wszystkie wskaźniki uwzględnione w kwestionariuszu oceny stanu zdrowia.

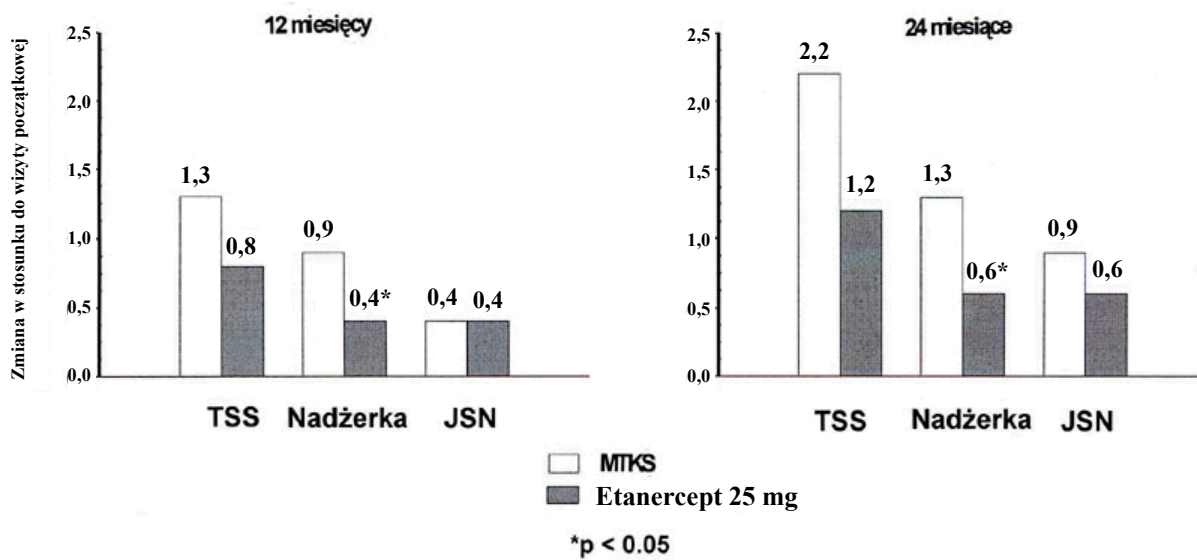
Po zaprzestaniu stosowania etanerceptu objawy zapalenia stawów powracały zwykle w ciągu miesiąca. Wyniki badań otwartych wskazują, że ponowne rozpoczęcie leczenia etanerceptem po przerwie trwającej do 24 miesięcy powodowało uzyskiwanie podobnego stopnia odpowiedzi, jakie notowano u pacjentów

stosujących etanercept bez przerwy. W kontynuowanych badaniach otwartych, u pacjentów stosujących etanercept bez przerywania leczenia, obserwowano utrzymywanie się stałej odpowiedzi przez okres do 10 lat.

Skuteczność etanerceptu była porównywana ze skutecznością metotreksatu w randomizowanym, czynnie kontrolowanym badaniu klinicznym z zaślepieniem sposobem oceny radiologicznej jako pierwszorzędnym punktem końcowym u 632 dorosłych pacjentów z czynnym reumatoidalnym zapaleniem stawów (trwającym krócej niż 3 lata), u których nigdy nie stosowano metotreksatu. Etanercept był podawany podskórnie dwa razy w tygodniu w dawkach 10 mg i 25 mg przez okres do 24 miesięcy. Przez pierwsze 8 tygodni badania dawki metotreksatu były stopniowo zwiększane od dawki 7,5 mg na tydzień do maksymalnej dawki 20 mg na tydzień i leczenie kontynuowano przez okres do 24 miesięcy. Poprawa kliniczna, w tym pierwsze oznaki poprawy, wystąpiła w ciągu pierwszych dwóch tygodni podawania etanerceptu 25 mg i była podobna do zaobserwowanej w poprzednich próbach klinicznych, i utrzymywała się przez okres do 24 miesięcy. W fazie początkowej u pacjentów wystąpił średni stopień utraty czynności stawów, ze średnimi wynikami w skali HAQ od 1,4 do 1,5. Po 12 miesiącach leczenia etanerceptem 25 mg odnotowano znaczącą poprawę, w tym 44% pacjentów osiągnęło prawidłowe wyniki według skali HAQ (mniej niż 0,5). Korzyść z leczenia została utrzymana w drugim roku badania.

W tym badaniu uszkodzenia struktury stawów były oceniane radiologicznie i wyrażone jako zmiany TSS (ang. Total Sharp Score) i jego składowych: stopień nadżerek chrząstki stawowej i stopień zwężenia szpary stawowej (ang. Joints Space Narrowing, JSN). Zdjęcia rentgenowskie rąk/nadgarstków i stóp były oceniane przed leczeniem, a następnie, w 6., 12., 24. miesiącu. Etanercept podawany w dawce 10 mg miał znacznie mniejszy wpływ na zmiany strukturalne niż etanercept podawany w dawce 25 mg. Po zastosowaniu etanerceptu w dawce 25 mg uzyskano znacznie lepsze wyniki w skali oceniającej nadżerki niż w przypadku zastosowania metotreksatu zarówno w 12. jak i w 24. miesiącu leczenia. Różnice między metotreksatem a etanerceptem 25 mg w skalach TSS i JSN nie były znaczące statystycznie. Wyniki zostały przedstawione poniżej.

Progresja w ocenie radiograficznej: porównanie produktu etanercept wobec metotreksatu u pacjentów z reumatoidalnym zapaleniem stawów trwającym mniej niż 3 lata



W innym aktywnie kontrolowanym, randomizowanym badaniu z podwójnie ślełą próbą, kliniczna skuteczność, bezpieczeństwo i radiograficzna progresja u pacjentów z reumatoidalnym zapaleniem stawów leczonych wyłącznie etanerceptem (25 mg dwa razy w tygodniu), wyłącznie metotreksatem (7,5 mg do 20 mg tygodniowo, mediana dawki 20 mg) i leczonych równocześnie etanerceptem i metotreksatem, były porównane u 682 dorosłych pacjentów chorych od 6 miesięcy do 20 lat (mediana 5 lat), którzy mieli mniej niż satysfakcjonującą odpowiedź na przynajmniej jeden przeciwrheumatyczny lek modyfikujący przebieg choroby (DMARD), inny niż metotreksat.

Pacjenci stosujący etanercept w połączeniu z metotreksatem mieli o wiele wyższy ACR 20, ACR 50, ACR 70 odpowiedzi i lepsze wyniki DAS i HAQ w 24. i 52. tygodniu, niż pacjenci w pozostałych grupach (rezultaty są podane poniżej). Po 24 miesiącach leczenia zaobserwowano także istotne korzyści leczenia etanerceptem w połączeniu z metotreksatem w porównaniu do monoterapii etanerceptem i monoterapii metotreksatem.

Wyniki klinicznej skuteczności w 12. miesiącu: porównanie etanerceptu vs. metotreksat vs. etanercept w skojarzeniu z metotreksatem u pacjentów z reumatoidalnym zapaleniem stawów trwającym od 6 miesięcy do 20 lat

Punkt końcowy		Metotreksat (n = 228)	Etanercept (n = 223)	Etanercept + Metotreksat (n = 231)
ACR odpowiedzi ^a	ACR 20	58,8%	65,5%	74,5% †,ϕ
	ACR 50	36,4%	43,0%	63,2% †,ϕ
	ACR 70	16,7%	22,0%	39,8% †,ϕ
DAS	Wynik wyjściowy ^b	5,5	5,7	5,5
	Wynik po 52. tygodniu ^b	3,0	3,0	2,3 †,ϕ
	Remisja ^c	14%	18%	37% †,ϕ
HAQ	Początek	1,7	1,7	1,8
	52. tydzień	1,1	1,0	0,8 †,ϕ

a: Pacjenci, którzy nie ukończyli badania zostali uznani za nieodpowiadających na leczenie

b: Średnie wartości dla DAS

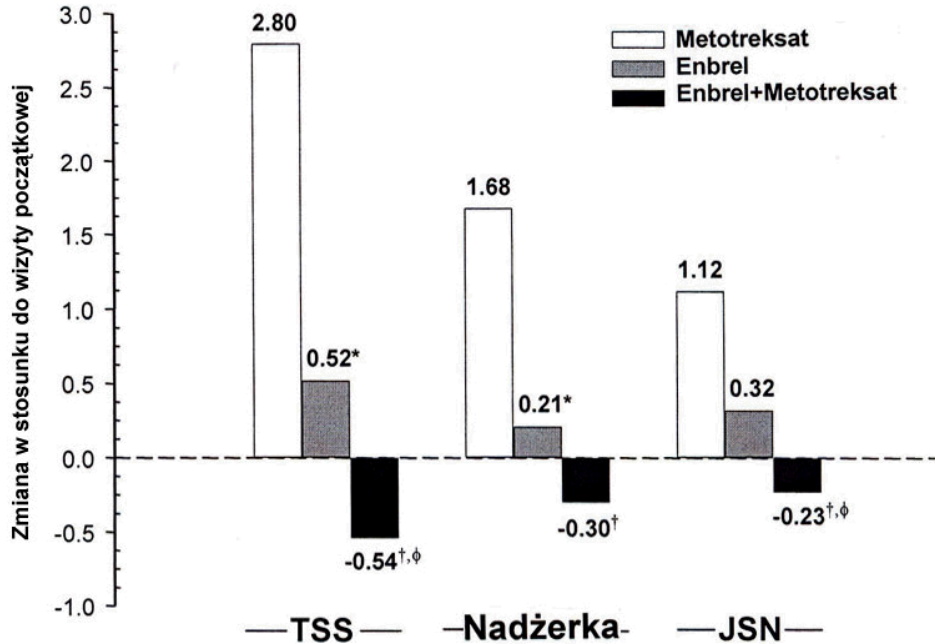
c: Remisja jest definiowana jako DAS < 1,6

Porównanie p-wartość: † = p < 0,05 dla porównania etanercept + metotreksat vs. metotreksat i

ϕ = p < 0,05 dla porównania etanercept + metotreksat vs. etanercept

Progresja oceniana radiograficznie w 12. miesiącu była wyraźnie mniejsza w grupie leczonej etanerceptem niż w grupie leczonej metotreksatem, podczas gdy wyniki leczenia z równoczesnym zastosowaniem tych dwóch produktów były wyraźnie lepsze niż wyniki monoterapii w ocenie radiograficznej spowolnienia progresji (patrz wykres poniżej).

Progresja w ocenie radiograficznej: porównanie etanerceptu vs. metotreksat vs. etanercept w skojarzeniu z metotreksatem u pacjentów z reumatoidalnym zapaleniem stawów trwającym od 6 miesięcy do 20 lat (wyniki po 12. miesiącu)



Porównanie p-wartości: * = $p < 0,05$ dla porównania etanercept vs. metotreksat, † = $p < 0,05$ dla porównania etanercept + metotreksat vs. metotreksat i ϕ = $p < 0,05$ dla porównania etanercept + metotreksat vs. etanercept

Po 24 miesiącach leczenia zaobserwowano także istotne korzyści leczenia etanerceptem w połączeniu z metotreksatem w porównaniu do monoterapii etanerceptem i monoterapii metotreksatem. Podobnie, po 24 miesiącach leczenia zaobserwowano również istotne korzyści monoterapii etanerceptem w porównaniu do monoterapii metotreksatem.

W badaniu, w którym wszyscy pacjenci, którzy z jakiegokolwiek powodu nie ukończyli badania zostali uznani za pacjentów z progresją, procent pacjentów bez progresji (zmiany TSS $\leq 0,5$) był w 24. miesiącu wyższy w grupie leczonej etanerceptem w skojarzeniu z metotreksatem w porównaniu z grupą leczoną wyłącznie etanerceptem i z grupą leczoną wyłącznie metotreksatem (odpowiednio 62%, 50% i 36%; $p < 0,05$). Różnica między leczeniem wyłącznie etanerceptem i leczeniem wyłącznie metotreksatem była również istotna ($p < 0,05$). Wśród pacjentów, którzy ukończyli objęte badaniem pełne 24-miesięczne leczenie, wskaźnik braku progresji wynosił odpowiednio 78%, 70% i 61%.

Skuteczność i bezpieczeństwo stosowania etanerceptu w dawce 50 mg (dwa razy 25 mg we wstrzyknięciu podskórnym) podawanej raz w tygodniu była oceniana w badaniu kontrolowanym placebo, z podwójnie ślepą próbą obejmującym 420 pacjentów z aktywnym reumatoidalnym zapaleniem stawów. W badaniu tym, 53 pacjentów otrzymywało placebo, 214 pacjentów otrzymywało 50 mg etanerceptu raz w tygodniu i 153 pacjentów otrzymywało 25 mg etanerceptu dwa razy w tygodniu. Profile bezpieczeństwa i skuteczności dwóch rodzajów terapii z zastosowaniem etanerceptu były porównywalne w ósmym tygodniu w zakresie ich wpływu na objawy przedmiotowe i podmiotowe reumatoidalnego zapalenia stawów; w 16. tygodniu leczenia nie obserwowano różnic (non-inferiority) pomiędzy dwoma rodzajami

terapii. Stwierdzono, że pojedyncze wstrzyknięcie 50 mg/ml etanerceptu jest biorównoważne z dwoma równoczesnymi wstrzyknięciami 25 mg/ml.

Dorośli pacjenci z łuszczycowym zapaleniem stawów

Skuteczność etanerceptu oceniano w randomizowanym, kontrolowanym placebo badaniu klinicznym z podwójnie ślepą próbą, w którym wzięło udział 205 pacjentów z łuszczycowym zapaleniem stawów. Badaniem objęto pacjentów w wieku od 18 do 70 lat, z aktywnym łuszczycowym zapaleniem stawów (co najmniej 3 stawy obrzęknięte i bolesność co najmniej 3 stawów) w jednej z wymienionych postaci: (1) zajęcie stawów międzypaliczkowych dalszych; (2) wielostawowe zapalenie stawów (brak guzków reumatoidalnych, objawowa łuszczycyca); (3) okaleczające zapalenie stawów; (4) asymetryczne łuszczycowe zapalenie stawów lub (5) zeszytniające zapalenie stawów kręgosłupa. U pacjentów występowała także łuszczycyca plackowata z ogniskiem o średnicy ≥ 2 cm. Pacjenci byli uprzednio leczeni niesteroidowymi lekami przeciwzapalnymi (NLPZ - 86%), przeciwreumatycznymi lekami modyfikującymi przebieg choroby (DMARD - 80%) i kortykosteroidami (24%). Pacjenci przyjmujący metotreksat (w stałych dawkach, przez okres co najmniej 2 miesięcy) mogli kontynuować terapię w stałych dawkach ≤ 25 mg metotreksatu na tydzień. Przez 6 miesięcy pacjentom podawano podskórnym dwa razy w tygodniu 25 mg etanerceptu lub placebo (w oparciu o badania dotyczące dawkowania u pacjentów z reumatoidalnym zapaleniem stawów). Po zakończeniu badania klinicznego z podwójnie ślepą próbą pacjenci mogli zostać włączeni do otwartego, długoterminowego badania kontynuacyjnego na okres nieprzekraczający 2 lat.

Odpowiedź kliniczną przedstawiono jako odsetek pacjentów, u których wystąpiła odpowiedź ACR 20, ACR 50 i ACR 70 i odsetek pacjentów z poprawą według kryteriów odpowiedzi w łuszczycowym zapaleniu stawów (ang. Psoriatic Arthritis Response Criteria, PsARC). Uzyskane wyniki podsumowano w tabeli zamieszczonej poniżej.

Odpowiedzi pacjentów z łuszczycowym zapaleniem stawów uzyskane w badaniu klinicznym kontrolowanym placebo

		% pacjentów	
Odpowiedź w łuszczycowym zapaleniu stawów		Placebo n = 104	Etanercept^a n = 101
ACR 20	3. miesiąc	15	59 ^b
	6. miesiąc	13	50 ^b
ACR 50	3. miesiąc	4	38 ^b
	6. miesiąc	4	37 ^b
ACR 70	3. miesiąc	0	11 ^b
	6. miesiąc	1	9 ^c
PsARC	3. miesiąc	31	72 ^b
	6. miesiąc	23	70 ^b

a: 25 mg etanerceptu podskórnym, dwa razy w tygodniu

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

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

Wśród pacjentów z łuszczycowym zapaleniem stawów, którym podawano etanercept, odpowiedź kliniczna była widoczna już w czasie pierwszej wizyty (po 4 tygodniach) i utrzymywała się przez kolejnych 6 miesięcy leczenia. Etanercept okazał się znacząco lepszy od placebo w ocenie wszystkich objawów choroby ($p < 0,001$), a odpowiedzi były podobne w przypadku równoczesnego stosowania metotreksatu jak też podawania etanerceptu w monoterapii. U pacjentów z łuszczycowym zapaleniem stawów w każdym przedziale czasowym oceniano jakość życia za pomocą kwestionariusza oceny HAQ (ang. Health Assessment Questionnaire). U pacjentów z łuszczycowym zapaleniem stawów leczonych

etanerceptem we wszystkich przedziałach czasowych wskaźnik niesprawności stawów zmniejszył się w porównaniu do pacjentów przyjmujących placebo ($p < 0,001$).

W badaniu z udziałem pacjentów z łuszczycowym zapaleniem stawów oceniano zmiany zaobserwowane w badaniu radiograficznym. Wyniki oceny radiograficznej dłoni i nadgarstków były oceniane w 6., 12. i 24. miesiącu leczenia. W tabeli poniżej zaprezentowano zmodyfikowany wynik TSS po 12 miesiącach. W analizie, w której wszystkich pacjentów, którzy z jakiegokolwiek powodu nie ukończyli badania uznano za pacjentów z poprawą, odsetek pacjentów bez poprawy (zmiana TSS $\leq 0,5$) w 12. miesiącu leczenia był wyższy w grupie otrzymującej etanercept niż w grupie placebo (odpowiednio 73% i 47%, $p \leq 0,001$). Efekt działania etanerceptu wykazany jako poprawa w badaniu radiograficznym uzyskano u pacjentów, którzy kontynuowali leczenie w drugim roku badania. Spowolnienie uszkodzenia stawów obwodowych obserwowano u pacjentów z wielostawowym symetrycznym zajęciem stawów.

ŚREDNIA (SE) ROCZNA POPRAWA W SKALI TSS

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

SE = standard error (błąd statystyczny).

a. $p = 0,0001$

W badaniu z podwójnie ślełą próbą podawanie etanerceptu powodowało poprawę sprawności fizycznej w przypadku leczenia długoterminowego, trwającego do 2 lat.

Ze względu na małą liczbę pacjentów biorących udział w badaniu, brak jest wystarczających danych o skuteczności etanerceptu u pacjentów z zeszywniającym zapaleniem stawów kręgosłupa i okaleczającą łuszczycową artropatią.

Nie przeprowadzono badań z zastosowaniem dawki 50 mg podawanej raz w tygodniu, obejmujących pacjentów z łuszczycowym zapaleniem stawów. Uzasadnienie skuteczności schematu podawania leku raz w tygodniu w tej grupie pacjentów zostało oparte na danych pochodzących z badania obejmującego pacjentów z zeszywniającym zapaleniem stawów kręgosłupa.

Dorośli pacjenci z zeszywniającym zapaleniem stawów kręgosłupa

Skuteczność etanerceptu w leczeniu zeszywniającego zapalenia stawów kręgosłupa była oceniana w 3 randomizowanych badaniach klinicznych z podwójnie ślełą próbą, porównujących działanie etanerceptu 25 mg podawanego dwa razy w tygodniu i placebo. Badanie objęło 401 pacjentów, z których grupa 203 była leczona etanerceptem. Największe z tych badań ($n = 277$) dotyczyło pacjentów pomiędzy 18. a 70. rokiem życia, z aktywnym zeszywniającym zapaleniem stawów kręgosłupa definiowanym jako punktacja ≥ 30 wg wizualnej skali analogowej (ang. Visual Analog Scale - VAS), dotyczącej średniego czasu trwania oraz nasilenia porannej sztywności stawów oraz punktacja ≥ 30 dotycząca przynajmniej 2 z 3 objawów: ogólna ocena stanu zdrowia przez pacjenta; średnia punktacja wg wizualnej skali analogowej (VAS) dotycząca nocnych bólów pleców oraz ogólnego bólu pleców; średnia z 10 pytań, które wchodzi w skład Współczynnika Sprawności Funkcjonalnej (ang. Bath Ankylosing Spondylitis Functional Index - BASFI). Pacjenci otrzymujący przeciwreumatyczne leki modyfikujące przebieg choroby (DMARDs), niesteroidowe leki przeciwzapalne lub kortykosteroidy mogli kontynuować leczenie z zastosowaniem stałej dawki. Pacjenci z całkowitym zeszywnieniem kręgosłupa nie byli włączeni do badania. Dawka 25 mg etanerceptu (w oparciu o dawkę potwierdzoną badaniami u pacjentów z reumatoidalnym zapaleniem stawów) lub placebo były podawane podskórnie dwa razy w tygodniu przez 6 miesięcy 138 pacjentom.

Wstępna ocena skuteczności (ASAS 20) wykazała $\geq 20\%$ poprawy w przynajmniej 3 z 4 punktów ASAS (ang. Assessment in Ankylosing Spondylitis) (całkowita ocena stanu zdrowia przez pacjenta, ból pleców, BASFI oraz stan zapalny) oraz brak pogorszenia w pozostałych punktach. ASAS 50 i 70 oznacza odpowiednio 50% lub 70% poprawę w odniesieniu do tych samych kryteriów.

U pacjentów leczonych etanerceptem, w porównaniu z placebo, stwierdzono znaczną poprawę w ASAS 20, ASAS 50 i ASAS 70 nawet 2 tygodnie po rozpoczęciu terapii.

Odpowiedź pacjentów z zeszywniającym zapaleniem stawów kręgosłupa w badaniu kontrolowanym placebo

Odpowiedź pacjentów z zeszywniającym zapaleniem stawów kręgosłupa	Procent pacjentów	
	Placebo N = 139	Etanercept N = 138
ASAS 20		
2 tygodnie	22	46 ^a
3 miesiące	27	60 ^a
6 miesięcy	23	58 ^a
ASAS 50		
2 tygodnie	7	24 ^a
3 miesiące	13	45 ^a
6 miesięcy	10	42 ^a
ASAS 70		
2 tygodnie	2	12 ^b
3 miesiące	7	29 ^b
6 miesięcy	5	28 ^b

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

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

Wśród pacjentów z zeszywniającym zapaleniem stawów kręgosłupa, którzy otrzymywali etanercept, odpowiedź kliniczna pojawiała się w czasie pierwszej wizyty (po 2 tygodniach) i utrzymywała się w ciągu 6 miesięcy terapii. Odpowiedź na leczenie była podobna u pacjentów stosujących i niestosujących równocześnie innej terapii w momencie rozpoczęcia badania.

Podobne wyniki obserwowano w 2 mniejszych badaniach u pacjentów z zeszywniającym zapaleniem stawów kręgosłupa.

W czwartym badaniu skuteczność i bezpieczeństwo stosowania dawki 50 mg etanerceptu (dwa podskórne wstrzyknięcia dawki 25 mg) podawanego raz w tygodniu i dawki 25 mg podawanej dwa razy w tygodniu były oceniane w kontrolowanym placebo badaniu z podwójnie ślełą próbą obejmującym 356 pacjentów z zeszywniającym zapaleniem stawów kręgosłupa. Profile bezpieczeństwa i skuteczności dawki 50 mg podawanej raz w tygodniu i dawki 25 mg podawanej dwa razy w tygodniu były podobne.

Dorośli pacjenci z osiową spondyloartropatią bez zmian radiologicznych

Badanie 1

Skuteczność etanerceptu w leczeniu osiowej spondyloartropatii bez zmian radiologicznych (nr-AxSpa) była oceniana w randomizowanym, trwającym 12 tygodni badaniu klinicznym z podwójnie ślełą próbą

kontrolowanym placebo. Badanie objęło 215 dorosłych pacjentów (zmodyfikowana analiza populacji ITT) z aktywną osiową spondyloartropatią bez zmian radiologicznych (w wieku od 18 do 49 lat), określonych jako pacjenci spełniający kryteria klasyfikacji ASAS w odniesieniu do osiowej spondyloartropatii, ale niespełniający zmodyfikowanych kryteriów nowojorskich w odniesieniu do ZZSK. Kryterium włączenia była również niewystarczająca odpowiedź lub nietolerancja na dwa lub więcej NLPZ. W etapie badania z podwójnie ślełą próbą pacjenci otrzymywali etanercept w dawce 50 mg raz w tygodniu lub placebo przez 12 tygodni. Wstępna ocena skuteczności (ASAS 40) wykazała 40% poprawy w przynajmniej 3 z 4 punktów ASAS oraz brak pogorszenia w pozostałych punktach. Po etapie badania z podwójnie ślełą próbą nastąpił etap otwarty, podczas którego wszyscy pacjenci otrzymywali etanercept w dawce 50 mg raz w tygodniu przez dodatkowe 92 tygodnie. Wykonano obrazowanie stawów krzyżowo-biodrowych oraz kręgosłupa metodą rezonansu magnetycznego, aby ocenić stan zapalny na początku badania oraz w tygodniach 12. i 104.

W porównaniu do placebo w grupie otrzymującej etanercept zaobserwowano statystycznie istotną poprawę w odniesieniu do wskaźników ASAS 40, ASAS 20 i ASAS 5/6. Statystycznie istotną poprawę zaobserwowano również w odniesieniu do częściowej remisji ASAS oraz do wskaźnika *BASDAI 50*. Wyniki uzyskane w 12. tygodniu przedstawiono w tabeli poniżej.

Odpowiedź pacjentów z osiową spondyloartropatią bez zmian radiologicznych oceniająca skuteczność leczenia w badaniu klinicznym kontrolowanym placebo: procent pacjentów, którzy osiągnęli punkty końcowe

Odpowiedzi w badaniu klinicznym z podwójnie ślełą próbą w 12. tygodniu	Placebo n = 106 do 109*	Etanercept n = 103 do 105*
ASAS** 40	15,7	32,4 ^b
ASAS 20	36,1	52,4 ^c
ASAS 5/6	10,4	33,0 ^a
Częściowa remisja ASAS	11,9	24,8 ^c
BASDAI*** 50	23,9	43,8 ^b

*Część pacjentów nie dostarczyła wszystkich danych dla każdego punktu końcowego

**ASAS = Assessments in Spondyloarthritis International Society

***Bath Ankylosing Spondylitis Disease Activity Index

a: $p < 0,001$, b: $< 0,01$ i c: $< 0,05$; odpowiednio między grupami otrzymującymi etanercept i placebo

W 12. tygodniu zaobserwowano statystycznie istotną poprawę w odniesieniu do wartości w skali SPARCC (ang. Spondyloarthritis Research Consortium of Canada) uzyskanej dla stawu krzyżowo-biodrowego na podstawie obrazowania metodą rezonansu magnetycznego przeprowadzonego u pacjentów otrzymujących etanercept. Skorygowana średnia zmiana względem wartości początkowej wynosiła 3,8 w grupie otrzymującej etanercept (n = 95) w porównaniu do wartości 0,8 w grupie otrzymującej placebo (n = 105; $p < 0,001$). W 104. tygodniu średnia zmiana względem wartości początkowej, w skali SPARCC na podstawie obrazowania metodą rezonansu magnetycznego przeprowadzonego u wszystkich pacjentów otrzymujących etanercept, wynosiła 4,64 dla stawu krzyżowo-biodrowego (n = 153) i 1,40 dla kręgosłupa (n = 154).

W grupie otrzymującej etanercept, w porównaniu do grupy otrzymującej placebo, zaobserwowano statystycznie istotną większą poprawę w 12. tygodniu względem wartości początkowej w zakresie większości wskaźników jakości życia dotyczących zdrowia i sprawności funkcjonalnej, w tym wskaźnika BASFI (ang. Bath Ankylosing Spondylitis Functional Index), Overall Health State Score EuroQol 5D oraz *Physical Component Score SF-36*.

Wśród pacjentów z osiową spondyloartropatią bez zmian radiologicznych, którzy otrzymywali etanercept, odpowiedź kliniczna wystąpiła w czasie pierwszej wizyty (po 2 tygodniach) i utrzymywała się przez okres 2 lat terapii. Poprawa jakości życia związana z poprawą stanu zdrowia i sprawności fizycznej również utrzymywała się przez 2 lata terapii. Dane z okresu 2 lat nie dostarczyły żadnych nowych informacji na temat bezpieczeństwa stosowania. W 104. tygodniu u 8 pacjentów nastąpiło obustronne pogorszenie stopnia 2. w badaniu rentgenowskim kręgosłupa, zgodnie ze zmodyfikowaną skalą New York Radiological Grade wskazującą na osiową spondyloartropatię.

Badanie 2

W tym wieloośrodkowym, otwartym, trzyokresowym badaniu klinicznym IV fazy oceniano skutki odstawienia i ponownego wprowadzenia etanerceptu w leczeniu pacjentów z czynną postacią osiowej spondyloartropatii bez zmian radiologicznych (nr-AxSpa), u których uzyskano wystarczającą odpowiedź [brak czynnej choroby zdefiniowany jako wynik oceny aktywności choroby w skali ASDAS (ang. *Ankylosing Spondylitis Disease Activity Score*) mniejszy niż 1,3, uwzględniając stężenie białka C-reaktywnego (CRP)] po 24 tygodniach leczenia.

Dwustu dziewięciu dorosłych pacjentów z czynną nr-AxSpa (w wieku od 18 do 49 lat), określonych jako pacjenci spełniający kryteria klasyfikacji ASAS w odniesieniu do spondyloartropatii osiowej (ale niespełniający zmodyfikowanych kryteriów nowojorskich w odniesieniu do ZZSK), u których stwierdzono zmiany w badaniu MR (aktywne zmiany zapalne w badaniu MR silnie sugerujące zapalenie stawów krzyżowo-biodrowych w przebiegu SpA) i (lub) dodatni wynik badania hsCRP [zdefiniowany jako stężenie białka C-reaktywnego wysokiej czułości (hsCRP) > 3 mg/l] oraz objawy czynnej choroby potwierdzone wynikiem oceny w skali ASDAS-CRP większym niż lub równym 2,1 podczas wizyty przesiewowej, otrzymywało etanercept w dawce 50 mg na tydzień, w warunkach otwartej próby, oraz – w ramach stałej terapii podstawowej – lek z grupy NLPZ w optymalnej tolerowanej dawce, działającej przeciwwzapalnie, przez 24 tygodnie, w okresie 1. Kryterium włączenia pacjentów do badania była też niewystarczająca odpowiedź lub nietolerancja co najmniej dwóch NLPZ. W 24. tygodniu u 119 (57%) pacjentów stwierdzono brak aktywności choroby i przeszli oni do 2. okresu badania, trwającego 40 tygodni. Okres ten stanowił fazę odstawienia, w której uczestnicy – po przerwaniu stosowania etanerceptu – przyjmowali jedynie podstawowy lek z grupy NLPZ. Głównym kryterium oceny skuteczności było zaostrzenie choroby (zdefiniowane jako wynik oceny w skali ASDAS z uwzględnieniem odczynu Biernackiego większy niż lub równy 2,1) w ciągu 40 tygodni po odstawieniu etanerceptu. Pacjentów, u których doszło do zaostrzenia choroby, ponownie poddano leczeniu etanerceptem, w dawce 50 mg na tydzień przez 12 tygodni (3. okres).

W 2. okresie odsetek pacjentów, u których wystąpiło ≥ 1 zaostrzenie choroby, wzrósł z 22% (25/112) w 4. tygodniu do 67% (77/115) w 40. tygodniu. Ogółem zaostrzenie choroby w dowolnym momencie w ciągu 40 tygodni od odstawienia etanerceptu wystąpiło u 75% (86/115) pacjentów.

Głównym drugorzędowym celem badania 2 było oszacowanie czasu do zaostrzenia choroby po odstawieniu etanerceptu oraz porównanie czasu do zaostrzenia u pacjentów biorących udział w tym badaniu z czasem do zaostrzenia u pacjentów uczestniczących w badaniu 1, którzy spełniali wymogi włączenia do fazy odstawienia w badaniu 2 i kontynuowali leczenie etanerceptem.

Mediana czasu do zaostrzenia choroby po odstawieniu etanerceptu wyniosła 16 tygodni (95% CI: 13–24 tygodni). U mniej niż 25% pacjentów w badaniu 1, u których nie przerwano leczenia, wystąpiło zaostrzenie w ciągu 40 tygodni, równoważnych 2. okresowi w badaniu 2. Czas do zaostrzenia był krótszy, w sposób istotny statystycznie, u pacjentów, którym przerwano leczenie etanerceptem (badanie 2), niż u pacjentów poddawanych ciągłemu leczeniu etanerceptem (badanie 1), $p < 0,0001$.

Spśród 87 pacjentów, którzy przeszli do okresu 3. i zostali ponownie poddani leczeniu etanerceptem w

dawce 50 mg na tydzień przez 12 tygodni, u 62% (54/87) choroba znów stała się nieaktywna, przy czym u 50% z nich stan ten wystąpił w ciągu 5 tygodni (95% CI: 4–8 tygodni).

Dorośli pacjenci z łuszczycą zwykłą (plackowatą)

Etanercept jest zalecany do stosowania u pacjentów określonych w punkcie 4.1. Pacjenci z grupy „nie odpowiada na leczenie”, to pacjenci z niesatysfakcjonującą odpowiedzią na leczenie (PASI < 50 lub PGA poniżej dobrego) lub z nasileniem choroby podczas leczenia, otrzymujący wystarczającą dawkę każdej z trzech głównych, dostępnych form terapii układowej, przez odpowiednio długi czas, aby ocenić odpowiedź na leczenie.

Skuteczność etanerceptu w porównaniu do innych układowych form terapii nie była oceniana u pacjentów z łuszczycą o przebiegu umiarkowanym do ciężkiego (odpowiadających na leczenie innymi formami terapii układowej) w badaniach porównujących bezpośrednio etanercept z innymi formami terapii układowej. Natomiast skuteczność i bezpieczeństwo stosowania etanerceptu była oceniana w czterech randomizowanych badaniach z podwójnie ślepą próbą, kontrolowanych placebo. Podstawowym punktem końcowym skuteczności we wszystkich czterech badaniach była proporcja pacjentów w każdej grupie, którzy osiągnęli wskaźnik PASI 75 (przynajmniej 75% poprawa we wskaźniku PASI w stosunku do wartości wyjściowej) po 12 tygodniach.

Pierwsze badanie było badaniem drugiej fazy u pacjentów ≥ 18 . roku życia z aktywną, ale klinicznie stabilną postacią łuszczycy zwykłej (plackowatej) obejmującej $\geq 10\%$ powierzchni ciała. Stu dwunastu pacjentów (112) losowo włączano do grupy otrzymującej dawkę 25 mg etanerceptu ($n = 57$) lub placebo ($n = 55$) dwa razy w tygodniu przez 24 tygodnie.

Drugie badanie obejmowało 652 pacjentów z przewlekłą łuszczycą zwykłą (plackowatą) z zastosowaniem tych samych kryteriów włączenia co w badaniu pierwszym i dodatkowo kryterium dotyczącego wskaźnika PASI wynoszącego minimum 10 w momencie włączenia do badania. Etanercept był podawany w dawce 25 mg raz w tygodniu, 25 mg dwa razy w tygodniu lub 50 mg dwa razy w tygodniu przez 6 kolejnych miesięcy. Podczas pierwszych 12 tygodni podwójnie ślepych prób, pacjenci otrzymywali placebo lub jedną z trzech wymienionych powyżej dawek etanerceptu. Po 12 tygodniach leczenia, pacjenci z grupy placebo rozpoczynali leczenie zaślepionym etanerceptem (25 mg dwa razy w tygodniu); pacjenci z grupy aktywnie leczonej kontynuowali leczenie do 24. tygodnia dawką, do której zostali uprzednio przypisani.

Trzecie badanie obejmowało 583 pacjentów i miało te same kryteria włączenia, co badanie drugie. Pacjenci w tym badaniu otrzymywali etanercept w dawce 25 mg lub 50 mg, lub placebo dwa razy w tygodniu przez 12 tygodni, a następnie wszyscy pacjenci otrzymywali przez dodatkowe 24 tygodnie 25 mg etanerceptu dwa razy w tygodniu w otwartej próbie.

Czwarte badanie obejmowało 142 pacjentów i miało te same kryteria włączenia, co badanie drugie i trzecie. Pacjenci w tym badaniu otrzymywali etanercept w dawce 50 mg lub placebo raz w tygodniu przez 12 tygodni, a następnie wszyscy pacjenci otrzymywali przez dodatkowe 12 tygodni 50 mg etanerceptu raz w tygodniu w otwartej próbie.

W badaniu pierwszym, w grupie leczonej etanerceptem stwierdzono znacznie wyższą proporcję pacjentów ze wskaźnikiem PASI 75 w 12. tygodniu leczenia (30%) w porównaniu do grupy, w której zastosowano placebo (2%) ($p < 0,0001$). W 24. tygodniu, 56% pacjentów leczonych etanerceptem uzyskało wskaźnik PASI 75, w porównaniu do 5% pacjentów, którym podawano placebo. Najbardziej znaczące wyniki drugiego, trzeciego i czwartego badania zostały przedstawione poniżej.

Odpowiedź pacjentów z łuszczycą na leczenie w badaniu 2., 3. i 4.

Odpowiedź na leczenie (%)	Badanie 2					Badanie 3			Badanie 4		
	Placebo n = 166 tydz. 12	Etanercept				Placebo n = 193 tydz. 12	Etanercept		Placebo n = 46 tydz. 12	Etanercept	
		25 mg BIW n = 162 tydz. 1 2	50 mg BIW n = 162 tydz. 2 4 ^a	50 mg BIW n = 164 tydz. 12	50 mg BIW n = 164 tydz. 24 ^a		25 mg BIW n = 196 tydz. 12	50 mg BIW n = 196 tydz. 12		50 mg QW n = 96 tydz. 12	50 mg QW n = 90 tydz. 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 , wyraźny lub prawie wyraźny	5	34*	39	49*	55	4	39*	57*	4	39*	64

*p ≤ 0,0001 porównywany z placebo

a. Brak statystycznego porównania do placebo w 24. tygodniu badania 2. i 4., ponieważ oryginalnie grupa z placebo rozpoczęła przyjmowanie etanerceptu 25 mg dwa razy w tygodniu (BIW) lub 50 mg raz w tygodniu (QW) od 13. do 24. tygodnia.

b. DSGA (ang. Dermatologist Static Global Assessment - ogólna ocena dermatologiczna). Wyraźna lub prawie wyraźna jest definiowana jako 0 lub 1 w 5-stopniowej skali.

Wśród pacjentów z łuszczycą zwykłą (plackowatą), którzy otrzymywali etanercept, obserwowano znaczącą odpowiedź na leczenie, w stosunku do placebo, w momencie pierwszej wizyty (2. tydzień), która utrzymywała się przez 24 tygodnie terapii.

Badanie 2 obejmowało także okres odstawienia leku u pacjentów, którzy osiągnęli poprawę we wskaźniku PASI o przynajmniej 50% po 24 tygodniach leczenia, których leczenie było wstrzymane. Pacjenci po zaprzestaniu leczenia byli obserwowani pod kątem występowania efektu z odbicia (PASI ≥ 150% w stosunku do wartości wyjściowej) i czasu do wystąpienia nawrotu (określanego jako utrata przynajmniej połowy poprawy uzyskanej pomiędzy punktem wyjściowym i 24. tygodniem leczenia). Podczas okresu odstawienia leku objawy łuszczycy stopniowo wracały, a średni okres do nawrotu choroby wynosił 3 miesiące. Nie obserwowano efektu z odbicia oraz zależnych od łuszczycy działań niepożądanych. W kilku przypadkach stwierdzono korzyści z zastosowania ponownego leczenia etanerceptem u pacjentów, którzy początkowo odpowiedzieli na leczenie.

W badaniu 3 większość pacjentów (77%), którzy początkowo byli losowo włączeni do grupy otrzymującej 50 mg dwa razy w tygodniu, a następnie zmniejszono im dawkę etanerceptu w 12. tygodniu leczenia do 25 mg dwa razy w tygodniu, utrzymali wskaźnik PASI 75 do 36. tygodnia. U pacjentów, którzy otrzymywali 25 mg dwa razy w tygodniu przez cały czas trwania badania, wskaźnik PASI 75 ulegał poprawie pomiędzy 12. i 36. tygodniem leczenia.

W badaniu 4 w grupie leczonej etanerceptem był większy procent pacjentów z PASI 75 w tygodniu 12. (38%) w porównaniu do grupy otrzymującej placebo (2%) (p < 0,0001). W przypadku pacjentów, którzy otrzymywali 50 mg raz w tygodniu przez cały czas trwania badania, odpowiedź na leczenie ulegała poprawie, osiągając wskaźnik PASI 75 u 71% pacjentów w 24. tygodniu.

W długoterminowych (trwających do 34 miesięcy) badaniach otwartych, w których etanercept był podawany w sposób ciągły, obserwowano utrzymującą się odpowiedź kliniczną, a stopień bezpieczeństwa był podobny do występującego w badaniach krótkoterminowych.

Analiza danych uzyskanych w badaniach klinicznych nie pozwoliła na ustalenie wyjściowych cech choroby, na podstawie których możliwe byłoby dokonanie wyboru najbardziej odpowiedniego schematu

podawania (przerywanego lub ciągłego). W związku z tym, wybór podawania w sposób przerywany lub ciągły powinien być dokonany na podstawie oceny lekarza i indywidualnych potrzeb pacjenta.

Przeciwciała przeciw etanerceptowi

Przeciwciała przeciwko etanerceptowi wykryto w surowicy krwi niektórych osób leczonych etanerceptem. We wszystkich przypadkach wykryte przeciwciała zasadniczo nie miały właściwości neutralizujących i były przemijające. Nie zaobserwowano związku między powstawaniem przeciwciał, a odpowiedzią kliniczną lub działaniami niepożądanymi.

Dzieci i młodzież

Dzieci i młodzież z młodzieńczym idiopatycznym zapaleniem stawów

Bezpieczeństwo stosowania i skuteczność etanerceptu oceniano w dwuczęściowym badaniu, w którym wzięło udział 69 dzieci z młodzieńczym idiopatycznym zapaleniem stawów o przebiegu wielostawowym, z różnymi typami początku choroby (początek wielostawowy, początek z zajęciem niewielu stawów, początek układowy). Do badania włączono pacjentów w wieku od 4 do 17 lat z młodzieńczym idiopatycznym zapaleniem stawów o przebiegu wielostawowym, o umiarkowanym lub ciężkim nasileniu, niereagujących na leczenie lub nietolerujących leczenia metotreksatem, stosujących ustaloną dawkę pojedynczego niesteroidowego leku przeciwzapalnego i (lub) prednizonu ($< 0,2$ mg/kg mc./dobę lub maksymalnie 10 mg). W części 1. badania wszyscy pacjenci otrzymywali podskórnie 0,4 mg/kg mc. (maksymalnie 25 mg na dawkę) etanerceptu dwa razy w tygodniu. W części 2., pacjenci u których stwierdzano odpowiedź kliniczną w 90. dniu badania, byli dzieleni losowo na dwie grupy i otrzymywali nadal etanercept lub placebo przez 4 miesiące oraz byli oceniani pod względem występowania rzutów choroby. Odpowiedzi na leczenie mierzono przy użyciu ACR Pedi 30, zdefiniowanego jako $\geq 30\%$ poprawa w zakresie co najmniej trzech z sześciu oraz $\geq 30\%$ pogorszenie nie więcej niż jednego z sześciu wskaźników oceny MIZS, obejmujących: liczbę stawów z aktywnym zapaleniem, ograniczenie ruchomości, ogólną ocenę stanu zdrowia dokonywaną przez lekarza i pacjenta lub jego rodziców, ocenę niepełnosprawności, szybkość opadania krwinek (OB). Rzut choroby definiowano jako $\geq 30\%$ pogorszenie trzech z sześciu wskaźników MIZS i $\geq 30\%$ poprawa nie więcej niż jednego z sześciu wskaźników MIZS, przy co najmniej dwóch stawach z aktywnym zapaleniem.

W części 1. badania, 51 z 69 pacjentów (74%) wykazało odpowiedź kliniczną i zostało włączonych do udziału w części 2. W części 2. badania, rzut choroby miało 6 z 25 pacjentów (24%) nadal leczonych etanerceptem i 20 z 26 pacjentów (77%) otrzymujących placebo ($p = 0,007$). Średni czas wystąpienia rzutu choroby liczony od rozpoczęcia części 2. badania wynosił ≥ 116 dni u pacjentów leczonych etanerceptem i 28 dni u pacjentów otrzymujących placebo. Z grupy pacjentów wykazujących odpowiedź kliniczną w 90. dniu leczenia, którzy zostali włączeni do 2. części badania, u niektórych pacjentów otrzymujących nadal etanercept następowała dalsza poprawa między 3. a 7. miesiącem leczenia, podczas gdy poprawa taka nie następowała u żadnego z pacjentów z grupy placebo.

W otwartym badaniu kontynuacyjnym dotyczącym bezpieczeństwa kontynuowano podawanie etanerceptu 58 pacjentom z wyżej opisanego badania (w wieku od 4 lat w momencie włączenia do badania) przez okres do 10 lat. Odsetek ciężkich działań niepożądanych i ciężkich infekcji nie zwiększył się wraz z długoterminową ekspozycją.

Długoterminowe bezpieczeństwo stosowania etanerceptu w monoterapii ($n = 103$), w skojarzeniu z metotreksatem ($n = 294$) lub metotreksatu w monoterapii ($n = 197$) było oceniane przez okres do 3 lat na podstawie danych z rejestru 594 dzieci w wieku od 2 do 18 lat z młodzieńczym idiopatycznym zapaleniem stawów, z czego 39 dzieci było w wieku od 2 do 3 lat. Ogólnie, zakażenia zgłaszano częściej u pacjentów leczonych etanerceptem w porównaniu z pacjentami leczonymi metotreksatem w

monoterapii (odpowiednio 3,8% i 2%), jednocześnie zakażenia związane ze stosowaniem etanerceptu charakteryzowały się większym nasileniem.

W innym badaniu otwartym z pojedynczym ramieniem (n=127), 60 pacjentów z rozwiniętym zapaleniem skąpostawowym (EO, ang. *extended oligoarthritis*) (15 pacjentów w wieku od 2 do 4 lat, 23 pacjentów w wieku od 5 do 11 lat i 22 pacjentów w wieku od 12 do 17 lat), 38 pacjentów z zapaleniem stawów na tle zapalenia przyczepów ścięgniastych (w wieku od 12 do 17 lat) oraz 29 pacjentów z łuszczycowym zapaleniem stawów (w wieku od 12 do 17 lat) otrzymywało etanercept w dawce 0,8 mg/kg mc. (do maksymalnej dawki 50 mg) podawanej raz w tygodniu przez okres 12 tygodni. W każdym z podtypów MIZS, większość pacjentów spełniała kryteria ACR Pedi 30 i wykazywała poprawę kliniczną pod względem drugorzędowych punktów końcowych, tj. liczba bolesnych stawów i ogólna ocena lekarza. Profil bezpieczeństwa był zgodny z profilem obserwowanym w innych badaniach nad MIZS.

Spośród 127 pacjentów biorących udział w badaniu głównym 109 osób uczestniczyło w otwartym badaniu kontynuacyjnym i podlegało obserwacji przez 8 lat. W momencie zakończenia badania kontynuacyjnego 84/109 (77%) pacjentów ukończyło badanie: 27 (25%) aktywnie przyjmowało etanercept, 7 (6%) zaprzestało leczenia z powodu niskiej aktywności lub braku aktywności choroby, 5 (5%) ponownie rozpoczęło leczenie etanerceptem po jego wcześniejszym odstawieniu, a 45 (41%) zaprzestało stosowania etanerceptu (ale pozostało pod obserwacją); 25/109 (23%) pacjentów całkowicie wycofało się z udziału w badaniu. Poprawa stanu klinicznego osiągnięta w badaniu głównym ogólnie utrzymywała się dla wszystkich punktów końcowych dotyczących skuteczności przez cały okres obserwacji. Pacjenci, którzy aktywnie przyjmowali etanercept, podczas badania kontynuacyjnego mogli jednorazowo, na podstawie oceny odpowiedzi klinicznej przeprowadzonej przez badacza, opcjonalnie zaprzestać leczenia na pewien okres, a następnie ponownie je rozpocząć. Trzydziestu pacjentów okresowo zaprzestało leczenia. U 17 pacjentów wystąpiło zaostrzenie choroby (definiowane jako pogorszenie o $\geq 30\%$ co najmniej 3 z 6 komponentów ACR Pedi oraz poprawa o $\geq 30\%$ nie więcej niż 1 z 6 komponentów, przy co najmniej dwóch stawach z aktywnym zapaleniem); mediana czasu do zaostrzenia choroby po zaprzestaniu leczenia etanerceptem wynosiła 190 dni. Trzynastu pacjentów ponownie poddano leczeniu, a medianę czasu od zaprzestania leczenia do jego rozpoczęcia oszacowano na 274 dni. Ze względu na małą liczbę danych wyniki te należy interpretować z ostrożnością.

Profil bezpieczeństwa był zgodny z tym obserwowanym w badaniu głównym.

Nie przeprowadzono badań u pacjentów z młodzieńczym idiopatycznym zapaleniem stawów w celu oceny skutków przedłużonego podawania etanerceptu u osób, u których nie uzyskano odpowiedzi w ciągu 3 miesięcy od wprowadzenia leczenia etanerceptem. Nie przeprowadzono również badań oceniających zmniejszenie zalecanej dawki etanerceptu po długotrwałym stosowaniu tego produktu u pacjentów z MIZS.

Dzieci i młodzież z łuszczycą zwykłą (plackowatą)

Skuteczność etanerceptu była oceniana w randomizowanym badaniu klinicznym z podwójnie ślepą próbą z udziałem 211 dzieci i młodzieży w wieku od 4 do 17 lat z łuszczycą zwykłą (plackowatą) o przebiegu umiarkowanym do ciężkiego (zgodnie z oceną wynik sPGA ≥ 3 , oraz BSA $\geq 10\%$ i PASI ≥ 12). U pacjentów zakwalifikowanych do badania, w przeszłości stosowano fototerapię lub terapię układową, lub ich choroba nie była odpowiednio kontrolowana za pomocą terapii miejscowej.

Pacjenci otrzymywali etanercept w dawce 0,8 mg/kg masy ciała (do 50 mg) lub placebo raz w tygodniu przez 12 tygodni. W 12. tygodniu, odpowiedź na leczenie uległa poprawie (np. PASI 75) u większej liczby pacjentów otrzymujących etanercept, niż u tych otrzymujących placebo.

Wyniki w 12. tygodniu u dzieci i młodzieży z łuszczycą zwykłą (plackowatą)

	Etanercept 0,8 mg/kg mc. raz w tygodniu (N = 106)	Placebo (N = 105)
PASI 75, n (%)	60 (57%) ^a	12 (11%)
PASI 50, n (%)	79 (75%) ^a	24 (23%)
sPGA „czysta” lub „prawie czysta”, n (%)	56 (53%) ^a	14 (13%)

Skróty: sPGA – statyczna Ogólna Ocena Stanu Pacjenta

a. $p < 0,0001$ porównywany z placebo

Po 12-tygodniowym okresie leczenia w fazie badania z podwójnie ślełą próbą, wszyscy pacjenci otrzymywali 0,8 mg/kg masy ciała (do 50 mg) etanerceptu raz w tygodniu przez dodatkowe 24 tygodnie. Odpowiedzi obserwowane w otwartej fazie badania były podobne do obserwowanych w podwójnie zaślepionej fazie badania.

Po randomizowanym okresie wstrzymania leczenia, znacząco więcej pacjentów ponownie randomizowanych do grupy placebo doświadczyło nawrotu choroby (utrata odpowiedzi PASI 75) w porównaniu z pacjentami ponownie randomizowanymi do grupy etanerceptu. W terapii ciągłej, odpowiedź utrzymywała się do 48. tygodnia.

Długoterminowe bezpieczeństwo stosowania i skuteczność etanerceptu w dawce 0,8 mg/kg mc. (do 50 mg) podawanej raz na tydzień zostało ocenione w trwającym do 2 lat otwartym rozszerzeniu 48-tygodniowego badania u 181 dzieci z łuszczycą zwykłą (plackowatą). Długoterminowe doświadczenie ze stosowania etanerceptu było zasadniczo porównywalne do tego z pierwotnego 48-tygodniowego badania. Nie uzyskano żadnych nowych danych dotyczących bezpieczeństwa.

5.2 Właściwości farmakokinetyczne

Stężenia etanerceptu w surowicy oznaczano testem immunoenzymatycznym (metodą ELISA), w którym oprócz samego etanerceptu mogą być wykrywane również produkty jego rozpadu.

Wchłanianie

Etanercept powoli wchłania się z miejsca podskórnego wstrzyknięcia, osiągając stężenie maksymalne w surowicy po około 48 godzinach od podania pojedynczej dawki. Bezwzględna dostępność biologiczna etanerceptu wynosi 76%. Zakłada się, że podczas podawania dwa razy na tydzień stężenie etanerceptu w stanie stacjonarnym jest około dwa razy większe niż po podaniu jednorazowym. Po jednorazowym podaniu podskórnym 25 mg etanerceptu, średnie maksymalne stężenie w surowicy oznaczane u zdrowych ochotników wynosiło $1,65 \pm 0,66 \mu\text{g/ml}$, a pole powierzchni pod krzywą (AUC) wynosiło $235 \pm 96,6 \mu\text{g}\cdot\text{h/ml}$.

Średni profil stężenia w surowicy krwi w stanie równowagi u pacjentów leczonych z powodu reumatoidalnego zapalenia stawów wynosił odpowiednio C_{max} 2,4 mg/l vs. 2,6 mg/l, C_{min} 1,2 mg/l vs. 1,4 mg/l, pole pod krzywą AUC 297 mg•h/l vs. 316 mg•h/l etanerceptu w dawce 50 mg podawanej raz w tygodniu (n = 21) vs. etanercept w dawce 25 mg podawanej dwa razy w tygodniu (n = 16). W otwartym badaniu krzyżowym z zastosowaniem jednej dawki, porównującym dwa schematy leczenia z udziałem zdrowych ochotników, stwierdzono, że etanercept podawany we wstrzyknięciu 50 mg/ml w pojedynczej dawce jest biorównoważny z dwoma równoczesnymi wstrzyknięciami 25 mg/ml.

Farmakokinetyka populacyjna u pacjentów z zeszywniającym zapaleniem stawów kręgosłupa wykazała, że wartość pola pod krzywą AUC etanerceptu w warunkach stanu stacjonarnego dla dawki 50 mg podawanej raz w tygodniu (n = 154) i dawki 25 mg podawanej dwa razy w tygodniu (n = 148) wynosiła odpowiednio 466 $\mu\text{g}\cdot\text{h}/\text{ml}$ i 474 $\mu\text{g}\cdot\text{h}/\text{ml}$.

Dystrybucja

W celu opisanie krzywej zmian stężenia etanerceptu w czasie wymagane jest zastosowanie równania krzywej dwuwykładniczej. Objętość dystrybucji kompartmentu centralnego etanerceptu wynosi 7,6 l, podczas gdy objętość dystrybucji w stanie stacjonarnym ma wartość 10,4 l.

Eliminacja

Etanercept ulega powolnemu usuwaniu z organizmu. Jego okres półtrwania jest długi i wynosi około 70 godzin. Klirens etanerceptu u pacjentów z reumatoidalnym zapaleniem stawów wynosi około 0,066 l/h i jest nieco mniejszy niż klirens o wartości 0,11 l/h obserwowany u zdrowych ochotników. Należy dodać, że farmakokinetyka etanerceptu w reumatoidalnym zapaleniu stawów, w zeszywniającym zapaleniu stawów i w łuszczycy zwykłej (plackowatej) jest podobna.

Nie stwierdzono różnic w farmakokinetyce etanerceptu między kobietami i mężczyznami.

Liniowość

Nie przeprowadzono odpowiednich badań proporcjonalności stężenia do dawki, ale w zakresie badanych dawek nie dochodzi do wysycenia klirensu etanerceptu.

Specjalne grupy pacjentów

Zaburzenia czynności nerek

Mimo, że po podaniu pacjentom i ochotnikom etanerceptu znakowanego radioaktywnym izotopem wykrywano radioaktywność w wydalonym moczu, to nie zaobserwowano zwiększenia stężenia etanerceptu u pacjentów z ostrą niewydolnością nerek. Występowanie u pacjenta zaburzenia czynności nerek nie powoduje konieczności zmiany dawkowania etanerceptu.

Zaburzenia czynności wątroby

Nie zaobserwowano zwiększenia stężenia etanerceptu u pacjentów z ostrą niewydolnością wątroby. Występowanie u pacjenta zaburzenia czynności wątroby nie powoduje konieczności zmiany dawkowania etanerceptu.

Pacjenci w podeszłym wieku

Farmakokinetyka populacyjna pozwoliła na analizę wpływu zaawansowanego wieku na stężenie etanerceptu w surowicy. Klirens i objętość dystrybucji etanerceptu u pacjentów w wieku 65 do 87 lat były podobne do oznaczonych dla pacjentów w wieku poniżej 65 lat.

Dzieci i młodzież

Dzieci i młodzież z idiopatycznym młodzieńczym zapaleniem stawów

W badaniu dotyczącym idiopatycznego młodzieńczego zapalenia stawów o przebiegu wielostawowym, 69 pacjentom (w wieku od 4 do 17 lat) podawano przez trzy miesiące etanercept w dawce 0,4 mg/kg mc. dwa razy na tydzień. Profile stężeń etanerceptu w surowicy były podobne do obserwowanych u dorosłych pacjentów z reumatoidalnym zapaleniem stawów. U najmłodszych dzieci (w wieku 4 lat) klirens był zmniejszony (zwiększony po uwzględnieniu masy ciała) w porównaniu z dziećmi starszymi (w wieku 12 lat) i dorosłymi. Symulacje dawkowania wskazują, że o ile stężenia etanerceptu w surowicy dzieci starszych (w wieku 10-17 lat) będą odpowiadały stężeniom występującym u dorosłych, to stężenia leku u młodszych dzieci będą znacznie mniejsze.

Dzieci i młodzież z łuszczycą zwykłą (plackowatą)

Dzieci i młodzież (w wieku od 4 do 17 lat) z łuszczycą zwykłą (plackowatą) otrzymywały etanercept w dawce 0,8 mg/kg masy ciała (do dawki maksymalnej 50 mg na tydzień) raz w tygodniu przez okres do 48 tygodni. Średnie stężenia substancji w surowicy w stanie równowagi mieściły się w zakresie 1,6 do 2,1 µg/ml w tygodniach 12., 24. i 48. Stężenia te u dzieci i młodzieży z łuszczycą zwykłą (plackowatą) były podobne do stężeń obserwowanych u pacjentów z młodzieńczym idiopatycznym zapaleniem stawów (leczonych etanerceptem w dawce 0,4 mg/kg masy ciała dwa razy w tygodniu, do dawki maksymalnej 50 mg na tydzień). Średnie stężenia były podobne do stężeń obserwowanych u dorosłych pacjentów z łuszczycą zwykłą (plackowatą) leczonych etanerceptem w dawce 25 mg dwa razy w tygodniu.

5.3 Przedkliniczne dane o bezpieczeństwie

W badaniach toksykologicznych etanerceptu nie stwierdzono żadnych działań toksycznych ograniczających wielkość dawki ani nie znaleziono żadnego narządu docelowego działania toksycznego. Na podstawie wyników zestawu testów wykonanych *in vitro* i *in vivo* uznano, że etanercept nie ma właściwości genotoksycznych. Z uwagi na powstawanie u gryzoni przeciwciał neutralizujących nie przeprowadzono badań rakotwórczości oraz standardowej oceny wpływu etanerceptu na płodność i toksyczność pourodzeniową.

Etanercept nie powodował zgonów ani widocznych objawów toksyczności u myszy lub szczurów po podaniu jednorazowej dawki podskórnej 2 000 mg/kg mc. lub jednorazowej dawki dożylniej 1 000 mg/kg mc. W badaniach prowadzonych na małpach cynomolgus etanercept nie ujawnił toksyczności ograniczającej wielkość dawki ani toksyczności ukierunkowanej na jakikolwiek narząd docelowy po podawaniu podskórnym, dwa razy w tygodniu, w dawce 15 mg/kg mc. przez 4 lub 26 kolejnych tygodni. Dawkowanie to powodowało, że AUC wyznaczone na podstawie stężeń leku w surowicy przekroczyło 27 razy AUC osiągnięte u ludzi stosujących zalecaną dawkę 25 mg.

6. DANE FARMACEUTYCZNE

6.1 Wykaz substancji pomocniczych

Kwas cytrynowy bezwodny
Sodu cytrynian dwuwodny
Sodu chlorek
Sacharoza
L-lizyny chlorowodorek
Sodu wodorotlenek (do dostosowania pH)

Kwas chlorowodorowy (do dostosowania pH)
Woda do wstrzykiwań

6.2 Niezgodności farmaceutyczne

Nie mieszać tego produktu leczniczego z innymi produktami leczniczymi, ponieważ nie wykonano badań dotyczących zgodności.

6.3 Okres ważności

3 lata

6.4 Specjalne środki ostrożności podczas przechowywania

Przechowywać w lodówce (2°C – 8°C).

Nie zamrażać.

Ampułko-strzykawki i wstrzykiwacze przechowywać w opakowaniu zewnętrznym w celu ochrony przed światłem.

Po wyjęciu strzykawki z lodówki należy poczekać około 15-30 minut, aby roztwór leku Erelzi w strzykawce osiągnął temperaturę pokojową. Nie należy ogrzewać jej w żaden inny sposób. Zaleca się natychmiastowe zużycie roztworu leku Erelzi.

Produkt Erelzi może być przechowywany w temperaturze do 25°C jednorazowo, przez okres nie dłuższy niż 4 tygodnie, po którym nie należy umieszczać produktu ponownie w lodówce. Jeżeli produkt Erelzi nie zostanie zużyty w ciągu 4 tygodni od wyjęcia z lodówki, należy go wyrzucić.

6.5 Rodzaj i zawartość opakowania

Erelzi roztwór do wstrzykiwań w ampułko-strzykawce

Przezroczysta strzykawka ze szkła typu I z igłą ze stali nierdzewnej w rozmiarze 29G 12,7 mm z zabezpieczeniem igły z uchwytem na palce, gumową nakładką na igłę (z elastomeru termoplastycznego) i gumowym korkiem tłoka (z gumy butylowej) zawierająca 0,5 ml lub 1,0 ml roztworu.

Opakowanie kartonowe zawierające 1, 2 lub 4 ampułko-strzykawki.

Opakowania zbiorcze zawierające 12 (3 opakowania po 4) ampułko-strzykawek 25 mg lub 50 mg, lub 8 (2 opakowania po 4) lub 24 (6 opakowań po 4) ampułko-strzykawki 25 mg produktu Erelzi.

Nie wszystkie wielkości opakowań muszą znajdować się w obrocie.

Erelzi 50 mg roztwór do wstrzykiwań we wstrzykiwaczu

Produkt Erelzi jest dostarczany w jednorazowej ampułko-strzykawce połączonej z trójkątnym wstrzykiwaczem, wyposażonym w przezroczyste okienko i etykietę. Strzykawka wewnątrz wstrzykiwacza jest wykonana z przezroczystego szkła typu I z igłą ze stali nierdzewnej w rozmiarze 29G 12,7 mm, wewnętrzną nakładką na igłę (z elastomeru termoplastycznego) i gumowym korkiem tłoka (z gumy butylowej) oraz zawiera 1,0 ml roztworu.

Opakowanie kartonowe zawierające 1, 2 lub 4 wstrzykiwacze.

Opakowania zbiorcze zawierające 12 (3 opakowania po 4) wstrzykiwaczy.

Nie wszystkie wielkości opakowań muszą znajdować się w obrocie.

6.6 Specjalne środki ostrożności dotyczące usuwania i przygotowania produktu leczniczego do stosowania

Instrukcja przygotowania do stosowania produktu leczniczego Erelzi w ampułko-strzykawce

Przed wstrzyknięciem należy poczekać, aby produkt Erelzi w ampułko-strzykawce osiągnął temperaturę pokojową (około 15 do 30 minut). W czasie, gdy ampułko-strzykawka osiąga temperaturę pokojową, nie należy zdejmować nakładki na igłę. Roztwór powinien być przezroczysty do lekko opalizującego, bezbarwny do lekko żółtego i może zawierać małe, półprzezroczyste lub białe cząsteczki białek.

Obszerna instrukcja dotycząca podania znajduje się w ulotce dla pacjenta, punkt 7, „Instrukcja stosowania leku Erelzi w ampułko-strzykawce”.

Instrukcja przygotowania do stosowania produktu leczniczego Erelzi we wstrzykiwaczu

Przed wstrzyknięciem należy poczekać, aby produkt Erelzi we wstrzykiwaczu osiągnął temperaturę pokojową (około 15 do 30 minut). W czasie, gdy wstrzykiwacz osiąga temperaturę pokojową, nie należy zdejmować nakładki na igłę. Patrząc przez okienko, roztwór powinien być przezroczysty do lekko opalizującego, bezbarwny do lekko żółtego i może zawierać małe, półprzezroczyste lub białe cząsteczki białek.

Obszerna instrukcja dotycząca podania znajduje się w ulotce dla pacjenta, punkt 7, „Instrukcja stosowania leku Erelzi we wstrzykiwaczu”.

Wszelkie niewykorzystane resztki produktu leczniczego lub jego odpady należy usunąć zgodnie z lokalnymi przepisami.

7. PODMIOT ODPOWIEDZIALNY POSIADAJĄCY POZWOLENIE NA DOPUSZCZENIE DO OBROTU

Sandoz GmbH
Biochemiestr. 10
A-6250 Kundl
Austria

8. NUMERY POZWOLEŃ NA DOPUSZCZENIE DO OBROTU

Erelzi 25 mg roztwór do wstrzykiwań w ampułko-strzykawce

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 roztwór do wstrzykiwań w ampułko-strzykawce

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

Erelzi 50 mg roztwór do wstrzykiwań we wstrzykiwaczu

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

**9. DATA WYDANIA PIERWSZEGO POZWOLENIA NA DOPUSZCZENIE DO OBROTU I
DATA PRZEDŁUŻENIA POZWOLENIA**

Data wydania pierwszego pozwolenia na dopuszczenie do obrotu: 23 czerwca 2017
Data ostatniego przedłużenia pozwolenia: 4 kwietnia 2022

**10. DATA ZATWIERDZENIA LUB CZĘŚCIOWEJ ZMIANY TEKSTU
CHARAKTERYSTYKI PRODUKTU LECZNICZEGO**

01.08.2023 r.

Szczegółowe informacje o tym produkcie leczniczym są dostępne na stronie internetowej Europejskiej Agencji Leków <http://www.ema.europa.eu>.