

## **SAŽETAK KARAKTERISTIKA LEKA**

▼ Ovaj lek je pod dodatnim praćenjem. Time se omogućava brzo otkrivanje novih bezbednosnih informacija. Zdravstveni radnici treba da prijave svaku sumnju na neželjene reakcije na ovaj lek. Za način prijavljivanja neželjenih reakcija videti odeljak 4.8.

### **1. IME LEKA**

Erelzi® 50 mg/mL, rastvor za injekciju u napunjenom injekcionom penu

INN: etanercept

### **2. KVALITATIVNI I KVANTITATIVNI SASTAV**

Jedan napunjeni injekcioni pen sadrži 50 mg etanercepta.

Etanercept je fuzioni protein kojeg čine Fc fragment i p75 receptor humanog faktora nekroze tumora (TNF) koji se proizvodi tehnologijom rekombinantne DNK u ekspresionom sistemu ćelija sisara ovarijuma kineskog hrčka (eng. *Chinese hamster ovary*, CHO).

Za listu svih pomoćnih supstanci, videti odeljak 6.1.

### **3. FARMACEUTSKI OBLIK**

Rastvor za injekciju u napunjenom injekcionom penu.

Rastvor je bistar ili blago opalescentan, bezbojan do blago žućkast.

### **4. KLINIČKI PODACI**

#### **4.1. Terapijske indikacije**

##### Reumatoidni artritis

Lek Erelzi je u kombinaciji sa metotreksatom indikovano za terapiju umerenog do teškog aktivnog reumatoidnog artritisa kod odraslih u slučaju neadekvatnog odgovora na antireumatske lekove koji menjaju tok bolesti, uključujući metotreksat (osim ako je kontraindikovano).

Lek Erelzi se može primeniti kao monoterapija u slučaju netolerancije na metotreksat ili kada je nastavak terapije metotreksatom neodgovarajući.

Lek Erelzi je takođe indikovano za terapiju teškog, aktivnog i progresivnog reumatoidnog artritisa kod odraslih koji prethodno nisu bili lečeni metotreksatom.

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

### Juvenilni idiopatski artritis

Terapija poliartritisa (sa pozitivnim ili negativnim reumatoidnim faktorom) i proširenog oligoartritisa kod dece i adolescenata od navršene 2 godine kod kojih postoji neadekvatan odgovor ili je dokazana netolerancija na metotreksat.

Terapija psorijaznog artritisa kod adolescenata od navršenih 12 godina kod kojih postoji neadekvatan odgovor ili je dokazana netolerancija na metotreksat.

Terapija artritisa povezanog sa entezitisom kod adolescenata od navršenih 12 godina kod kojih postoji neadekvatan odgovor ili kod kojih je dokazana netolerancija na konvencionalnu terapiju.

### Psorijazni artritis

Terapija aktivnog i progresivnog psorijaznog artritisa kod odraslih u slučaju prethodnog neodgovarajućeg odgovora na terapiju antireumatskim lekovima koji menjaju tok bolesti. Pokazalo se da etanercept dovodi do poboljšanja fizičke funkcije kod pacijenata sa psorijaznim artritiskom, kao i da smanjuje brzinu napredovanja oštećenja perifernih zglobova određenu pomoću rendgena kod pacijenata sa poliartikularnim simetričnim podvrstama bolesti.

### Aksijalni spondiloartritis

#### Ankilozirajući spondilitis (AS)

Terapija odraslih osoba sa teškim aktivnim ankilozirajućim spondilitiskom koje nisu pokazale adekvatan odgovor na konvencionalnu terapiju.

#### Aksijalni spondiloartritis bez radiografskih dokaza

Terapija odraslih sa teškim aksijalnim spondiloartritiskom bez radiografskih dokaza sa objektivnim znacima zapaljenja na koje upućuju povećane vrednosti C-reaktivnog proteina (CRP) i/ili rezultati snimanja magnetnom rezonancom (MR), a koji nisu imali odgovarajući odgovor na nesteroidne antiinflamatorne lekove (NSAIL).

### Plak psorijaza

Terapija odraslih sa umerenom do teškom plak psorijazom koji nisu pokazali odgovor na drugu sistemsku terapiju, kod kojih je ta terapija kontraindikovana ili imaju netoleranciju na drugu sistemsku terapiju uključujući ciklosporin, metotreksat ili psoralen i ultraljubičastu-A svetlost (PUVA) (videti odeljak 5.1).

### Pedijatrijska plak psorijaza

Terapija hronične teške plak psorijaze kod dece i adolescenata od navršene 6. godine kojima bolest nije odgovarajuće kontrolisana ili imaju netoleranciju na drugu sistemsku terapiju ili fototerapiju.

## **4.2. Doziranje i način primene**

Terapija lekom Erelzi treba da se započne i sprovodi pod nadzorom lekara specijalista koji imaju iskustva u dijagnostikovanju i lečenju reumatoidnog artritisa, juvenilnog idiopatskog artritisa, psorijaznog artritisa, ankilozirajućeg spondilitisa, aksijalnog spondiloartritisa bez radiografskog dokaza, plak psorijaze ili pedijatrijske plak psorijaze. Pacijentima koji su na terapiji lekom Erelzi treba dati Karticu sa upozorenjima za pacijenta.

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

### Doziranje

#### *Reumatoidni artritis*

Preporučena doza etanercepta je 25 mg primenjena dva puta nedeljno. Alternativno, dokazana je bezbednost primene i efikasnost 50 mg etanercepta primenjenog jednom nedeljno (videti odeljak 5.1).

*Psorijazni artritis, ankilozirajući spondilitis i aksijalni spondiloartritis bez radiografskog dokaza*

Preporučena doza je 25 mg etanercepta primenjena dva puta nedeljno ili 50 mg etanercepta primenjena jednom nedeljno.

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

#### *Plak psorijaza*

Preporučena doza etanercepta je 25 mg primenjena dva puta nedeljno ili 50 mg primenjena jednom nedeljno. Alternativno, može se primeniti 50 mg dva puta nedeljno do najviše 12 nedelja, nakon čega sledi, ako je potrebno, terapija dozom od 25 mg primenjena dva puta nedeljno ili 50 mg jednom nedeljno. Terapija etanerceptom mora da se nastavi dok se ne postigne remisija, najduže do 24 nedelje. Kontinuirana terapija duža od 24 nedelje može da bude prikladna kod nekih odraslih pacijenata (videti odeljak 5.1.). Terapija mora da se prekine kod onih pacijenata koji nisu pokazali nikakav odgovor nakon 12 nedelja. Ako je indicovana ponovna terapija etanerceptom, moraju da se slede gore navedene smernice dužine terapije. Primenjena doza mora da bude 25 mg dva puta nedeljno ili 50 mg jednom nedeljno.

#### Posebne populacije

##### *Oštećenje bubrega ili jetre*

Nije potrebno prilagođavanje doze.

##### *Starije osobe*

Nije potrebno prilagođavanje doze. Doziranje i način primene su isti kao i kod odraslih osoba od 18-64 godine.

##### *Pedijatrijska populacija*

Lek Erelzi je dostupan samo kao napunjen injekcioni špric od 25 mg, napunjen injekcioni špric od 50 mg i napunjen injekcioni pen od 50 mg. Zbog toga lek Erelzi nije moguće primeniti pedijatrijskim pacijentima kojima treba manja doza od pune doze od 25 mg ili 50 mg. Pedijatrijski pacijenti kojima treba drugačija doza od pune doze od 25 mg ili 50 mg ne smeju da prime lek Erelzi. Ako je nužna drugačija doza, potrebno je primeniti druge lekove koji sadrže etanercept i nude takvu mogućnost. Doza etanercepta bazira se na telesnoj masi pedijatrijskih pacijenata. Pacijenti čija je telesna masa manja od 62,5 kg treba da prime tačnu dozu u miligramima izračunatu prema broju kilograma (mg/kg), tako što će koristiti formulaciju praška i rastvarača za rastvor za injekciju ili formulaciju praška za rastvor za injekciju (videti u nastavku doziranje za specifične indikacije). Kod pacijenata čija je telesna masa 62,5 kg ili više može da se primeni doza iz napunjenog injekcionog šprica ili napunjenog injekcionog pena koje sadrže fiksnu dozu.

Bezbednost i efikasnost leka Erelzi kod dece mlađe od 2 godine nije utvrđena.

Nema dostupnih podataka.

##### *Juvenilni idiopatski artritis*

Preporučena doza je 0,4 mg/kg (do najviše 25 mg po dozi) primenjena dva puta nedeljno u obliku supkutane injekcije sa razmakom između doza od 3 do 4 dana ili doza od 0,8 mg/kg (do najviše 50 mg po dozi) primenjena jednom nedeljno. Mora da se razmotri prekid terapije kod pacijenata koji ne pokazuju odgovor na terapiju nakon 4 meseca.

Za primenu kod dece sa JIA telesne mase manje od 25 kg, prikladnija bi bila upotreba bočica jačine od 10 mg\*.

\*Bočica jačine 10 mg, prašak i rastvarač za rastvor za injekciju, nije registrovana u Republici Srbiji.

Nisu sprovedena formalna klinička ispitivanja kod dece uzrasta od 2 do 3 godine. Međutim, ograničeni podaci o bezbednosti primene leka dobijeni iz registra pacijenata sugerišu da je bezbednosni profil kod dece

uzrasta između 2 i 3 godine sličan onome koji je zabeležen kod odraslih i dece uzrasta od 4 godine ili više, kada se svake nedelje dozira supkutano 0,8 mg/kg (videti odeljak 5.1).

Kod dece mlađe od 2 godine generalno nije primerena primena etanercepta u indikaciji juvenilnog idiopatskog artritisa.

#### Pedijatrijska plak psorijaza (6 godina i stariji)

Preporučena doza je 0,8 mg/kg (do maksimalno 50 mg po dozi) jednom nedeljno u trajanju do 24 nedelje. Terapija mora da se obustavi kod pacijenata koji ne pokazuju odgovor na terapiju nakon 12 nedelja.

Ako je indikovana ponovna terapija etanerceptom, moraju da se slede gore navedene smernice o trajanju terapije. Doza treba da bude 0,8 mg/kg (do maksimalno 50 mg po dozi) jednom nedeljno.

Kod dece mlađe od 6 godina generalno nije primerena primena etanercepta u indikaciji plak psorijaze.

#### Način primene

Lek Erelzi se primenjuje supkutanom injekcijom (videti odeljak 6.6).

Detaljna uputstva za primenu data su u Uputstvu za lek, u odeljku 7 „Uputstvo za upotrebu pena SensoReady sa lekom Erelzi“.

### **4.3. Kontraindikacije**

Preosetljivost na aktivnu supstancu ili na bilo koju od pomoćnih supstanci navedenih u odeljku 6.1.

Sepsa ili rizik od sepse.

Terapija lekom Erelzi ne sme se započeti kod pacijenata sa aktivnim infekcijama, uključujući hronične i lokalizovane infekcije.

### **4.4. Posebna upozorenja i mere opreza pri upotrebi leka**

#### Sledljivost

Kako bi se poboljšala sledljivost bioloških lekova, naziv i broj serije primenjenog leka potrebno je jasno evidentirati.

#### Infekcije

Pacijente treba proceniti s obzirom na moguće infekcije pre, za vreme i nakon terapije lekom Erelzi, vodeći računa o tome da prosečno poluvreme eliminacije etanercepta iznosi otprilike 70 sati (raspon od 7 do 300 sati).

Pri primeni etanercepta zabeleženi su slučajevi ozbiljnih infekcija, sepse, tuberkuloze i oportunističkih infekcija, uključujući i invazivne gljivične infekcije, listeriozu i legionelozu (videti odeljak 4.8). Te infekcije uzrokovane su bakterijama, mikobakterijama, gljivicama, virusima i parazitima (uključujući protozoe). U nekim slučajevima određene gljivične i druge oportunističke infekcije nisu prepoznate, što je rezultiralo kašnjenjem odgovarajuće terapije, a ponekad i smrtnim ishodom. Pri oceni podložnosti pacijenata infekcijama treba razmotriti rizik za razvoj oportunističke infekcije (npr. izlaganje endemskim mikozama).

Pacijente kod kojih se razviju nove infekcije za vreme terapije lekom Erelzi treba pažljivo pratiti. U slučaju razvoja ozbiljne infekcije primena leka Erelzi mora da se obustavi. Bezbednost i efikasnost primene etanercepta kod pacijenata sa hroničnom infekcijom nije procenjivana. Lekari treba oprezno da razmotre upotrebu leka Erelzi kod pacijenata sa rekurentnim ili hroničnim infekcijama u anamnezi, kao i kod pacijenata sa stanjima koja povećavaju sklonost ka razvoju infekcija, kao što je uznapredovali ili slabo kontrolisani dijabetes.

#### Tuberkuloza

Kod pacijenata lečenih etanerceptom opisani su slučajevi aktivne tuberkuloze, uključujući milijarnu tuberkulozu i tuberkulozu na ekstrapulmonalnim lokacijama.

Pre početka terapije lekom Erelzi kod svih pacijenata mora da se proceni postojanje aktivne i inaktivne („latentne“) tuberkuloze. Ova procena mora da uključi detaljnu anamnezu sa ličnom anamnezom tuberkuloze ili mogućeg prethodnog kontakta sa tuberkulozom, kao i prethodnu i/ili tekuću imunosupresivnu terapiju. Kod svih pacijenata je potrebno sprovesti odgovarajuće skrining testove, tj. tuberkulinski kožni test i rendgen toraksa (mogu se primeniti lokalne preporuke). Preporučuje se da se zabeleži sprovođenje navedenih testova u Karticu za pacijenta. Lekare koji propisuju lek treba upozoriti na rizik lažno negativnih rezultata tuberkulinskog kožnog testa, posebno kod pacijenata koji su teško bolesni ili imunokompromitovani.

Ako je postavljena dijagnoza aktivne tuberkuloze, nije dozvoljeno započeti terapiju lekom Erelzi. Ako je postavljena dijagnoza inaktivne („latentne“) tuberkuloze, mora da se započne terapija latentne tuberkuloze antituberkuloticima pre početka primene leka Erelzi, u skladu sa lokalnim preporukama. U navedenoj situaciji nužno je veoma pažljivo razmotriti odnos koristi i rizika terapije lekom Erelzi.

Svim pacijentima treba savetovati da potraže lekarski savet u slučaju pojave znakova/simptoma koji upućuju na tuberkulozu (npr. uporni kašalj, mršavljenje/gubitak telesne mase, subfebrilnost) za vreme ili nakon terapije lekom Erelzi.

#### Reaktivacija hepatitisa B

Zabeležena je reaktivacija hepatitisa B kod pacijenata koji su prethodno bili zaraženi virusom hepatitisa B (HBV) i primali antagoniste TNF-a, uključujući etanercept. To uključuje izveštaje reaktivacije hepatitisa B kod pacijenata koji su bili anti-HBc pozitivni, ali HBsAg negativni. Pacijente treba testirati na HBV infekciju pre započinjanja terapije lekom Erelzi. Za pacijente koji su pozitivni na HBV infekciju preporučuje se konsultacija sa lekarom koji ima iskustva u lečenju hepatitisa B. Nužan je oprez u slučaju davanja leka Erelzi pacijentima koji su prethodno bili zaraženi HBV-om. Takve pacijente je potrebno kontrolisati s obzirom na znake i simptome aktivne HBV infekcije tokom terapije i nekoliko nedelja nakon završetka terapije. Odgovarajući podaci o lečenju pacijenata zaraženih HBV-om kombinacijom antivirusne terapije i antagonista TNF-a nisu dostupni. Kod pacijenata koji razviju HBV infekciju, terapiju lekom Erelzi treba prekinuti i započeti efikasnu antivirusnu terapiju sa odgovarajućom suportivnom terapijom.

#### Pogoršanje hepatitisa C

Opisani su slučajevi pogoršanja hepatitisa C kod pacijenata koji su primali etanercept. Lek Erelzi mora da se koristi s oprezom kod pacijenata sa hepatitisom C u anamnezi.

#### Istovremena terapija sa anakinrom

Istovremena primena etanercepta i anakinre povezana je sa povećanim rizikom od ozbiljnih infekcija i neutropenije u poređenju sa monoterapijom etanerceptom. Nije dokazano da ova kombinacija povećava kliničku korist. Zbog toga se ne preporučuje kombinovana primena leka Erelzi i anakinre (videti odeljke 4.5 i 4.8).

#### Istovremena terapija sa abataceptom

U kliničkim ispitivanjima istovremena primena abatacepta i etanercepta rezultirala je povećanjem učestalosti ozbiljnih neželjenih događaja. Ova kombinacija nije pokazala povećanu kliničku korist pa se zbog toga takva primena ne preporučuje (videti odeljak 4.5).

#### Alergijske reakcije

Alergijske reakcije često su povezane sa primenom etanercepta. Alergijske reakcije uključivale su angioedem i urtikariju; javile su se i ozbiljne reakcije. U slučaju pojave bilo kakve ozbiljne alergijske ili anafilaktičke reakcije, terapija lekom Erelzi mora odmah da se obustavi i započne odgovarajuća terapija.

#### Imunosupresija

S obzirom na to da je TNF medijator inflamacije i menja ćelijski imunski odgovor, za sve antagoniste TNF-a, uključujući i lek Erelzi, postoji mogućnost uticaja na odbrambene reakcije pacijenta protiv infekcija i malighnih bolesti. U ispitivanju koje je sprovedeno kod 49 odraslih pacijenata sa reumatoidnim artritismom

lečenih etanerceptom nije bilo dokaza o smanjenju preosetljivosti odloženog tipa, smanjenju nivoa imunoglobulina ni promene u redosledu efektornih ćelijskih populacija.

Kod dva pacijenta sa juvenilnim idiopatskim artritismom razvila se infekcija varicelama, kao i znaci i simptomi aseptičnog meningitisa koji su se povukli bez posledica. Pacijentima koji su izloženi značajnom riziku od infekcije virusom varičele treba privremeno obustaviti terapiju lekom Erelzi i razmotriti profilaktičku terapiju sa *Varicella Zoster* Imunoglobulinom.

Bezbednost i efikasnost etanercepta kod pacijenata sa imunosupresijom nisu ispitane.

### Maligne bolesti i limfoproliferativni poremećaji

#### *Solidni tumori i hematopoetske maligne bolesti (izuzimajući kancere kože)*

U postmarketinškom periodu zabeleženi su slučajevi raznih malignih bolesti (uključujući karcinome dojke i pluća, kao i limfome) (videti odeljak 4.8).

U kontrolisanom delu kliničkih ispitivanja antagonista TNF-a uočeno je više slučajeva limfoma među pacijentima koji su primali antagoniste TNF-a u poređenju sa kontrolnom grupom pacijenata. Međutim, pojava je bila retka, a period praćenja pacijenata lečenih placebom bio je kraći nego kod pacijenata lečenih antagonistima TNF-a. U postmarketinškom praćenju prijavljeni su slučajevi leukemije kod pacijenata koji su lečeni antagonistima TNF-a. Postoji povećani osnovni rizik za pojavu limfoma i leukemije kod pacijenata sa reumatoidnim artritismom, sa dugotrajnim i veoma aktivnim inflamatornim oboljenjem, koje otežava procenu rizika.

Prema dosadašnjim saznanjima, ne može se isključiti mogući rizik od razvoja limfoma, leukemije ili drugih hematopoetskih ili solidnih maligniteta kod pacijenata lečenih antagonistima TNF-a. Treba biti oprezan kada se razmatra terapija antagonistima TNF-a kod pacijenata koji u anamnezi imaju maligne bolesti, kao i kada se razmatra nastavak terapije pacijenata koji su razvili malignu bolest.

Tokom postmarketinškog praćenja među decom, adolescentima i mlađim odraslima (do 22 godine) lečenih antagonistima TNF-a (početak terapije  $\leq$  18 godina), uključujući etanercept prijavljeni su slučajevi malignih bolesti, od kojih su neki imali smrtni ishod. Otprilike polovina slučajeva su bili limfomi. Ostali slučajevi bile su različite vrste malignih bolesti, uključujući retke maligne bolesti tipično povezane sa imunosupresijom. Kod dece i adolescenata lečenih antagonistima TNF-a, ne može da se isključi rizik razvoja malignih bolesti.

#### *Kanceri kože*

Melanom i nemelanomski kancer kože (eng. *non-melanoma skin cancer*, NMSC) prijavljeni su kod pacijenata lečenih antagonistima TNF-a, uključujući etanercept. Postmarketinški slučajevi karcinoma Merkelovih ćelija su prijavljeni sa veoma retkom učestalošću kod pacijenata lečenih etanerceptom. Kod svih pacijenata, a pogotovo kod onih koji su pod povećanim rizikom od kancera kože, preporučuju se periodični pregledi kože.

Kombinovanjem rezultata kontrolisanih kliničkih ispitivanja primećeno je više slučajeva NMSC - a kod pacijenata koji su dobijali etanercept u poređenju sa pacijentima u kontrolnoj grupi, posebno kod pacijenata sa psorijazom.

### Vakcinacije

Žive vakcine ne smeju da se daju istovremeno sa lekom Erelzi. Nisu dostupni podaci o sekundarnom prenosu infekcija putem živih vakcina kod pacijenata koji primaju etanercept. U dvostruko-slepoj, placebom kontrolisanoj, randomizovanoj kliničkoj studiji kod odraslih pacijenata sa psorijaznim artritismom, 184 pacijenta je takođe primilo polivalentnu pneumokoknu polisaharidnu vakcinu u 4. nedelji. U ovoj studiji je većina pacijenata sa psorijaznim artritismom koji su primali etanercept mogla da postigne efikasan imunski odgovor B-ćelija na pneumokoknu polisaharidnu vakcinu, iako su vrednosti titra u agregatu bile umereno niže, dok je nekoliko pacijenata imalo dvostruki porast titra u poređenju sa pacijentima koji nisu primali etanercept. Klinički značaj ovog zapažanja nije poznat.

### Formiranje autoantitela

Terapija lekom Erelzi može da uzrokuje stvaranje autoimunskih antitela (videti odeljak 4.8).

### Hematološke reakcije

Kod pacijenata lečenih etanerceptom prijavljeni su retki slučajevi pancitopenije i veoma retki slučajevi aplastične anemije, ponekad sa smrtnim ishodom. Tokom terapije lekom Erelzi potreban je oprez kod pacijenata kod kojih u anamnezi postoji pojava krvnih diskrazija. Sve pacijente odnosno roditelje ili staratelje pacijenata treba savetovati da hitno potraže savet lekara ako u toku terapije lekom Erelzi pacijent razvije bilo kakve znakove i simptome koji upućuju na krvne diskrazije ili infekcije (npr. perzistentna povišena telesna temperatura, zapaljenje grla, modrice, krvarenja, bledilo). Takve pacijente je potrebno hitno pregledati, uključujući kompletnu krvnu sliku; u slučaju da se potvrdi krvna diskrazija, primena leka Erelzi mora da se obustavi.

### Neurološki poremećaji

Kod pacijenata lečenih etanerceptom bilo je retkih prijava demijelinizujućih poremećaja CNS-a (videti odeljak 4.8). Osim toga, retko je bilo prijava perifernih demijelinizujućih polineuropatija (uključujući *Guillan-Barré* - ov sindrom, hroničnu inflamatornu demijelinizirajuću polineuropatiju, demijelinizirajuću polineuropatiju i multifokalnu motornu neuropatiju). Iako nisu sprovedena klinička ispitivanja etanercepta u terapiji pacijenata sa multiplom sklerozom, klinička ispitivanja drugih antagonista TNF-a kod pacijenata sa multiplom sklerozom pokazala su porast aktivnosti bolesti. Pre propisivanja leka Erelzi kod osoba koje već neko vreme boluju, ili su nedavno obolele, ili kod kojih postoji povećana opasnost od razvoja demijelinizirajuće bolesti, preporučuje se pažljiva procena odnosa rizika i koristi, uključujući neurološku procenu.

### Kombinovana terapija

U kontrolisanom kliničkom ispitivanju pacijenata sa reumatoidnim artritisom u trajanju od dve godine nisu nađena neočekivana dejstva kombinacije etanercepta i metotreksata s obzirom na bezbednost primene, pa je bezbednosni profil etanercepta primenjenog u kombinaciji sa metoteksatom bio sličan onima koji su opisani u ispitivanjima samo sa etanerceptom, odnosno samo metoteksatom. Dugoročna ispitivanja za procenu bezbednosti primene ove kombinacije su u toku. Nije proverena dugoročna bezbednost primene etanercepta u kombinaciji sa drugim antireumatskim lekovima koji menjaju tok bolesti (eng. *disease-modifying antirheumatic drugs*, DMARD).

Primena etanercepta u kombinaciji sa drugom sistemskom terapijom ili fototerapijom za lečenje psorijaze nije ispitana.

### Oštećenje funkcije bubrega i jetre

Na osnovu farmakokinetičkih podataka (videti odeljak 5.2) u terapiji pacijenata sa oštećenjem funkcije bubrega ili jetre nije potrebno prilagođavanje doze. Podaci o kliničkim iskustvima sa takvim pacijentima su ograničeni.

### Kongestivna srčana insuficijencija

Lekari treba da budu oprezni prilikom propisivanja leka Erelzi pacijentima koji boluju od kongestivne srčane insuficijencije (eng. *congestive heart failure*, CHF). Kod pacijenata koji su primali etanercept nakon stavljanja u promet zabeležena su pogoršanja kongestivne srčane insuficijencije, sa i bez prepoznatljivih precipitirajućih faktora. Takođe su retko (< 0,1%) prijavljeni slučajevi novog nastupa kongestivne srčane insuficijencije, uključujući kongestivnu srčanu insuficijenciju kod pacijenata sa poznatom postojećom kardiovaskularnom bolešću. Neki od ovih pacijenata su bili mlađi od 50 godina. Dva velika klinička ispitivanja primene etanercepta u terapiji kongestivne srčane insuficijencije prekinuta su ranije usled nedovoljne efikasnosti. Iako se ne mogu izvući zaključci, podaci iz jednog od ovih ispitivanja upućivali su na moguću tendenciju pogoršanja kongestivne srčane insuficijencije kod onih pacijenata koji su bili na terapiji etanerceptom.

### Alkoholni hepatitis

U randomizovanoj, placebo kontrolisanoj studiji faze II kod 48 hospitalizovanih pacijenata lečenih etanerceptom ili placebo zbog umerenog do teškog alkoholnog hepatitisa etanercept nije bio efikasan, a stopa smrtnosti kod pacijenata lečenih etanerceptom nakon 6 meseci bila je značajno veća. Prema tome, lek Erelzi se ne sme koristiti kod pacijenata za lečenje alkoholnog hepatitisa. Lekari treba da budu oprezni kada primenjuju lek Erelzi kod pacijenata koji imaju umereni do težak oblik alkoholnog hepatitisa.

#### Wegener-ova granulomatoza

Placebom kontrolisano ispitivanje u kojem je 89 odraslih pacijenata lečeno etanerceptom koji je dodat standardnoj terapiji (koja je uključivala ciklofosamid ili metotreksat i glukokortikoide) sa medijanom trajanja od 25 meseci nije pokazalo da je etanercept efikasan u lečenju *Wegener-ove* granulomatoze. Učestalost različitih vrsta ne-kožnih malignih bolesti bila je značajno veća kod pacijenata koji su lečeni etanerceptom u odnosu na kontrolnu grupu. Lek Erelzi se ne preporučuje za lečenje *Wegener-ove* granulomatoze.

#### Hipoglikemija kod pacijenata koji primaju terapiju za dijabetes

Kod pacijenata koji uzimaju lekove za lečenje dijabetesa, nakon uvođenja etanercepta bila je zabeležena hipoglikemija, koja je zahtevala smanjenje antidijabetika kod nekih od tih pacijenata.

#### Posebne populacije

##### *Starije osobe*

U studijama faze 3 kod pacijenata sa reumatoidnim artritismom, psorijaznim artritismom i ankilozirajućim spondilitisom nije primećena ukupna razlika u pojavi neželjenih događaja, ozbiljnih neželjenih događaja i ozbiljnih infekcija između pacijenata starosti 65 godina ili starijih koji su primali etanercept, u poređenju sa mlađim pacijentima. Međutim, potreban je oprez pri lečenju starijih pacijenata i potrebno je obratiti posebnu pažnju na pojavu infekcija.

##### *Pedijatrijska populacija*

##### Vakcinacije

Preporučuje se da se pedijatrijskim pacijentima, ukoliko je moguće, pre započinjanja terapije lekom Erelzi izvrši kompletna potrebna imunizacija u skladu sa važećim smernicama o imunizaciji (videti odeljak „Vakcinacija“ u prethodnom tekstu).

##### Lek Erelzi sadrži natrijum

Ovaj lek sadrži manje od 1 mmol (23 mg) natrijuma na 25 mg ili 50 mg, tj. suštinski je bez natrijuma.

#### **4.5. Interakcije sa drugim lekovima i druge vrste interakcija**

##### Istovremena terapija sa anakinrom

Kod odraslih pacijenata koji su istovremeno lečeni etanerceptom i anakinrom primećena je povećana stopa ozbiljnih infekcija u poređenju sa pacijentima koji su lečeni samo etanerceptom ili samo anakinrom (istorijski podaci).

Osim toga, u dvostruko slepom, placebo kontrolisanom ispitivanju kod odraslih pacijenata koji su primali osnovnu terapiju metotreksatom, primećeno je da pacijenti koji su lečeni etanerceptom i anakinrom imaju povećanu stopu ozbiljnih infekcija (7%) i neutropenije u odnosu na pacijente lečene samo etanerceptom (videti odeljke 4.4 i 4.8). Nije dokazano da kombinacija etanercepta i anakinre povećava kliničku korist te se zbog toga ne preporučuje.

##### Istovremena terapija sa abataceptom

U kliničkim ispitivanjima istovremena primena abatacepta i etanercepta rezultirala je povećanom učestalošću ozbiljnih neželjenih događaja. Ova kombinacija nije pokazala povećanu kliničku korist; takva primena ova dva leka se ne preporučuje. (videti odeljak 4.4).



### Istovremena terapija sa sulfasalazinom

U kliničkoj studiji sa odraslim pacijentima koji su primali uobičajene doze sulfasalazina, kojima je dodat etanercept, pacijenti u grupi sa ovom kombinacijom imali su statistički značajan pad prosečnog broja leukocita u poređenju sa grupama koje su lečene samo etanerceptom ili samo sulfasalazinom. Klinički značaj navedene interakcije nije poznat. Lekari treba da oprezno razmatraju istovremenu primenu etanercepta i sulfasalazina.

### Izostanak interakcija

U kliničkim ispitivanjima nisu primećene interakcije prilikom primene etanercepta sa glukokortikoidima, salicilatima (osim sulfasalazina), nesteroidnim antiinflamatornim lekovima (NSAIL), analgeticima, ili metotreksatom. Za savet o vakcinaciji videti odeljak 4.4.

Nisu uočene klinički značajne farmakokinetičke interakcije između lekova u ispitivanjima sa metotreksatom, digoksinom ili varfarinom.

## **4.6. Plodnost, trudnoća i dojenje**

### Žene u reproduktivnom periodu

Žene u reproduktivnom periodu treba da razmotre korišćenje odgovarajuće kontracepcije kako bi sprečile trudnoću tokom terapije lekom Erelzi, kao i tri nedelje nakon prestanka terapije.

### Trudnoća

Ispitivanja razvojne toksičnosti kod pacova i kunića nisu pokazala postojanje štetnog uticaja etanercepta na plod ili na mladunče pacova. Dejstva etanercepta na ishode trudnoća ispitivana su u dve opservacione kohortne studije. U jednoj opservacionoj studiji koja je upoređivala trudnoće koje su bile izložene etanerceptu (n=370) tokom prvog tromesečja sa trudnoćama koje nisu bile izložene etanerceptu ili drugim antagonistima TNF-a (n=164), zabeležena je veća stopa velikih urođenih mana (prilagođen odnos šansi 2,4; 95% CI: 1,0-5,5). Vrste velikih urođenih mana bile su u skladu sa onima koje su najčešće prijavljivane u opštoj populaciji i nije utvrđen nikakav poseban obrazac abnormalnosti. Nije zabeležena promena u stopi spontanih pobačaja, mrtvorodenčadi ili manjih malformacija. U drugoj opservacionoj registracionoj studiji, sprovedenoj u više država, koja je upoređivala rizik od štetnih ishoda trudnoća kod žena izloženih etanerceptu tokom prvih 90 dana trudnoće (n=425) i žena izloženih nebiološkim lekovima (n=3497), nije zabeležen povećan rizik od velikih urođenih mana (grubi odnos šansi [eng. *odds ratio*, OR]= 1,22; 95% CI: 0,79-1,90; prilagođen odnos šansi = 0,96; 95% CI: 0,58-1,60 nakon prilagođavanja prema državi, bolesti majke, paritetu, starosti majke i pušenju u ranom stadijumu trudnoće). Ova studija nije pokazala ni povećane rizike od manjih urođenih mana, prevremenog porođaja, mrtvorodenja ili infekcija u prvoj godini života za novorođenčad čije su majke bile izložene etanerceptu tokom trudnoće. Lek Erelzi sme da se primenjuje tokom trudnoće samo ako je to zaista neophodno.

Etanercept prolazi kroz placentu i može da se otkrije u serumu novorođenčadi pacijentkinja koje su bile na terapiji etanerceptom tokom trudnoće. Klinički uticaj je nepoznat, ali novorođenčad može da ima povećan rizik od infekcija. Primena živih vakcina kod novorođenčadi, 16 nedelja nakon što je majka primila poslednju dozu leka Erelzi, generalno se ne preporučuje.

### Dojenje

Prijavljeno je da se etanercept izlučuje u majčino mleko kod ljudi nakon supkutane primene. Za vreme laktacije kod ženki pacova, nakon supkutane primene, etanercept se izlučio u mleko i otkriven je u serumu mladunčadi. S obzirom na to i da se imunoglobulini, zajedno sa mnogim lekovima, mogu izlučivati u majčino mleko kod ljudi, treba doneti odluku da li da se prekine dojenje ili da se prekine terapija lekom Erelzi, vodeći računa o koristi dojenja za dete i koristi terapije za majku.

### Plodnost

Predklinički podaci o perinatalnoj i postnatalnoj toksičnosti etanercepta i njegovom uticaju na plodnost i opštu sposobnost reprodukcije nisu dostupni.

#### 4.7. Uticaj leka na sposobnost upravljanja vozilima i rukovanja mašinama

Lek Erelzi nema ili ima zanemarljiv uticaj na sposobnost upravljanja vozilima i rukovanja mašinama.

#### 4.8. Neželjena dejstva

##### Sažetak bezbednosnog profila

Najčešće prijavljene neželjene reakcije su reakcije na mestu primene injekcije (kao što su bol, oticanje, svrab, crvenilo i krvarenje na mestu uboda), infekcije (kao infekcije gornjih disajnih puteva, bronhitis, infekcije mokraćne bešike i kožne infekcije), glavobolja, alergijske reakcije, razvoj autoantitela, svrab i povišena telesna temperatura.

Prilikom primene etanercepta takođe su prijavljene i ozbiljne neželjene reakcije. Antagonisti TNF-a, kao što je etanercept, utiču na imunski sistem i njihova primena može da ima efekat na odbranu organizma protiv infekcija i kancera. Ozbiljne infekcije se ispoljavaju kod manje od 1 na 100 pacijenata lečenih etanerceptom. Prijave uključuju slučajeve sa smrtnim ishodom i životno ugrožavajuće infekcije i sepsu. Za vreme primene etanercepta takođe su prijavljeni slučajevi raznih malignih bolesti uključujući kancere dojke, pluća, kože i limfnih žlezda (limfomi).

Prijavljene su i ozbiljne hematološke, neurološke i autoimunske reakcije. One uključuju retke prijave pancitopenije i veoma retke prijave aplastične anemije. Tokom primene etanercepta slučajevi centralne demijelinizacije prijavljeni su retko, dok su slučajevi periferne demijelinizacije prijavljeni veoma retko. Prijavljene su takođe i slučajevi lupusa, stanja nalik lupusu i vaskulitisa.

##### Tabelarni prikaz neželjenih reakcija

Sledeća lista neželjenih reakcija zasnovana je na iskustvu iz kliničkih ispitivanja kod odraslih osoba, kao i na postmarketinškom iskustvu.

U okviru klasa organskih sistema, neželjene reakcije navedene su po učestalosti (broj pacijenata kod kojih se očekuje pojava navedene reakcije), prema sledećim kategorijama: veoma često ( $\geq 1/10$ ); često ( $\geq 1/100$  i  $< 1/10$ ); povremeno ( $\geq 1/1000$  i  $< 1/100$ ); retko ( $\geq 1/10000$  i  $< 1/1000$ ); veoma retko ( $< 1/10000$ ); nepoznato (ne može se proceniti na osnovu dostupnih podataka).

Klasa organskih sistema	Veoma često $\geq 1/10$	Često $\geq 1/100$ i $< 1/10$	Povremeno $\geq 1/1000$ i $< 1/100$	Retko $\geq 1/10000$ i $< 1/1000$	Veoma retko $< 1/10000$	Nepoznata učestalost (ne može se proceniti na osnovu dostupnih podataka)
Infekcije i infestacije	Infekcija (uključujući infekciju gornjih disajnih puteva, bronhitis, cistitis, kožnu infekciju)*		Ozbiljne infekcije (uključujući pneumoniju, celulitis, bakterijski artritis, sepsu i parazitaru infekciju)*	Tuberku loza, Oportunistička infekcija (uključujući invazivne gljivične, protozoalne, bakterijske, atipične mikobakterijske, virusne infekcije i		Reaktivacija hepatitisa B, listeria

				Legionellu)*		
<b>Neoplazme – benigne, maligne i neodređene (uključujući ciste i polipe)</b>			Ne-melanomski kanceri kože* (videti odeljak 4.4)	Maligni melanom (videti odeljak 4.4), limfom, leukemija		Karcinom Merkelovih ćelija (videti odeljak 4.4), KAPOŠI sarkom
<b>Poremećaji krvi i limfnog sistema</b>			Trombocitopenija, anemija, leukopenija, neutropenija	Pancitopenija*	Aplastična anemija*	Hematofagična histiocitoza (sindrom aktivacije makrofaga)*
<b>Poremećaji imunskog sistema</b>		Alergijske reakcije (videti Poremećaji kože i potkožnog tkiva), formiranje autoantitela*	Vaskulitis (uključujući vaskulitis sa pozitivnim antineutrofilnim citoplazmatiskim antitelima)	Ozbiljne alergijske/ anafilaktičke reakcije (uključujući angioedem, bronhospazam), sarkoidoza		Pogoršanje simptoma dermatomiozitisa
<b>Poremećaji nervnog sistema</b>	Glavobolja			Slučajevi demijelinizacije CNS-a koji upućuju na multiplu sklerozu ili lokalizovana demijelinizirajuća stanja, kao što su optički neuritis i transverzalni mijelitis (videti odeljak 4.4), slučajevi periferni demijelinizirajući događaji, uključujući <i>Guillain-Barré-ov</i> sindrom, hroničnu inflamatornu demijelinizirajuću polineuropatiju, demijelinizirajuću polineuropatiju i multifokalnu motornu neuropatiju (videti odeljak 4.4), konvulzije		
<b>Poremećaji oka</b>			Uveitis, skleritis			
<b>Kardiološki poremećaji</b>			Pogoršanje kongestivne srčane insuficijencije (videti odeljak 4.4)	Novi nastupi kongestivne srčane insuficijencije (videti odeljak 4.4)		
<b>Respiratorni, torakalni i medijastinalni poremećaji</b>				Intersticijalna plućna bolest (uključujući pneumonitis i plućnu fibrozu)*		

<b>Hepatobilijarni poremećaji</b>			Povećane vrednosti enzima jetre*	Autoimunski hepatitis*		
<b>Poremećaji kože i potkožnog tkiva</b>		Pruritus, osip	Angioedem, psorijaza (uključujući novonastalu ili pogoršanje postojeće i pojavu pustula, najčešće na dlanovima i tabanima), urtikarija, psorijaziformni i osip	<i>Stevens–Johnson-ov</i> sindrom, kožni vaskulitis (uključujući hipersenzitivni vaskulitis), multififormni eritem, lihenoidne reakcije	Toksična epidermalna nekroliza	
<b>Poremećaji mišićno-koštanog sistema i vezivnog tkiva</b>				Kutani eritematozni lupus, subakutni kutani eritematozni lupus, sindrom sličan lupusu		
<b>Opšti poremećaji i reakcije na mestu primene</b>	Reakcije na mestu primene injekcije (uključujući krvarenje, modrice, eritem, svrab, bol, oticanje)*	Pireksija				
<b>Gastrointestinalni poremećaji</b>			Inflamatorna bolest creva			

\* videti Opis odabranih neželjenih reakcija u nastavku teksta.

### Opis odabranih neželjenih reakcija

#### *Maligne bolesti i limfoproliferativni poremećaji*

Sto dvadeset devet (129) novih malignih bolesti različitih tipova je zabeleženo kod 4114 pacijenata sa reumatoidnim artritismom lečenih etanerceptom u periodu do približno 6 godina u kliničkim ispitivanjima, uključujući 231 pacijenta lečenog etanerceptom u kombinaciji sa metotreksatom u dvogodišnjem ispitivanju sa aktivnom kontrolom. Zabeležene stope i učestalosti u ovim kliničkim ispitivanjima slične su očekivanim za ispitivanu populaciju. Ukupno su dve maligne bolesti zabeležene u kliničkim ispitivanjima prosečnog trajanja 2 godine koja su uključivala 240 pacijenata lečenih etanerceptom sa psorijaznim artritismom. Šest malignih bolesti je zabeleženo kod pacijenata lečenih etanerceptom u kliničkim studijama trajanja dužeg od 2 godine kod 351 pacijenta sa ankilozirajućim spondilitisom. U grupi od 2711 pacijenata sa plak psorijazom lečenih etanerceptom u dvostruko-slepim, otvorenim studijama u trajanju do 2,5 godine zabeleženo je 30 malignih bolesti i 43 nemelanomska kancera kože.

Ukupno 18 limfoma je zabeleženo kod 7416 pacijenata lečenih etanerceptom u kliničkim ispitivanjima sa pacijentima obolelim od reumatoidnog artritisa, psorijaznog artritisa, ankilozirajućeg spondilitisa i psorijaze.

Razne maligne bolesti (uključujući karcinom dojke i pluća, kao i limfom) su takođe zabeležene i u postmarketinškom periodu (videti odeljak 4.4).

#### *Reakcije na mestu primene injekcije*

U poređenju sa pacijentima koji su primali placebo, kod pacijenata sa reumatskim bolestima koji su primali

etanercept uočena je značajno veća učestalost reakcija na mestu primene injekcije (36% naspram 9%). Reakcije na mestu primene injekcije obično su se pojavljivale tokom prvog meseca. Prosečno su trajale od 3 do 5 dana. Kod većine pacijenata koji su primali etanercept i imali reakciju na mestu primene injekcije nije sprovedena nikakva terapija, a većina onih kod kojih je sprovedena terapija primila je samo topikalne preparate, kao što su kortikosteroidi, ili oralne antihistaminike. Dodatno, kod nekih pacijenata je došlo do ponovne pojave reakcije na mestu primene injekcije okarakterisane reakcijom kože na najsvježijem mestu primene, sa istovremenom pojavom reakcije na prethodnim mestima primene injekcije. Te reakcije su generalno bile prolazne i nisu se ponavljale.

U kontrolisanim ispitivanjima kod pacijenata sa plak psorijazom, otprilike 13,6% pacijenata lečenih etanerceptom razvilo je reakciju na mestu primene injekcije u poređenju sa 3,4% placebo lečenih pacijenata za vreme prvih 12 nedelja terapije.

### *Ozbiljne infekcije*

U placebo kontrolisanim ispitivanjima nije primećeno povećanje učestalosti ozbiljnih infekcija (sa smrtnim ishodom, opasnih po život ili onih koje su zahtevale hospitalizaciju ili intravensku primenu antibiotika). Ozbiljne infekcije javile su se kod 6,3% pacijenata sa reumatoidnim artritismom lečenih etanerceptom tokom najduže 48 meseci. Navedeno uključuje apscese (na različitim mestima), bakterijemiju, bronhitis, burzitis, celulitis, holecistitis, dijareju, divertikulitis, endokarditis (suspekti), gastroenteritis, hepatitis B, herpes zoster, ulkus noge, infekcije usne šupljine, osteomijelitis, otitis, peritonitis, pneumoniju, pijelonefritis, sepsu, septični artritis, sinusitis, infekciju kože, ulkus kože, infekciju urinarnog trakta, vaskulitis i infekciju rane. U dvogodišnjoj aktivno kontrolisanoj studiji u kojoj su pacijenti lečeni samo etanerceptom, samo metotreksatom ili etanerceptom u kombinaciji sa metotreksatom, stope ozbiljnih infekcija bile su slične za sve lečene grupe. Međutim, ne može se isključiti mogućnost da je kombinacija etanercepta sa metotreksatom povezana sa porastom stope infekcija.

Kod lečenja plak psorijaze nisu zabeležene razlike u stopi infekcija između pacijenata lečenih etanerceptom i onih koji su primali placebo u placebo kontrolisanim ispitivanjima u trajanju do 24 nedelje. Kod pacijenata lečenih etanerceptom pojavile su se ozbiljne infekcije koje su uključivale celulitis, gastroenteritis, pneumoniju, holecistitis, osteomijelitis, gastritis, apendicitis, streptokokni fasciitis, miozitis, septični šok, divertikulitis i apsces. U dvostruko slepim otvorenim ispitivanjima psorijaznog artritisa kod jednog pacijenta je opisana ozbiljna infekcija (pneumonija).

Ozbiljne infekcije i infekcije sa smrtnim ishodom zabeležene su tokom primene etanercepta. Zabeleženi patogeni mikroorganizmi uključuju bakterije, mikobakterije (uključujući tuberkulozu), viruse i gljivice. Neke su se pojavile nekoliko nedelja nakon početka lečenja etanerceptom kod pacijenata sa postojećim stanjima (npr. dijabetes, kongestivna srčana insuficijencija, aktivne ili hronične infekcije u anamnezi) uz reumatoidni artritis (videti odeljak 4.4). Terapija etanerceptom može da poveća smrtnost pacijenata sa dokazanom sepsom.

Oportunističke infekcije zabeležene su u vezi sa etanerceptom, uključujući invazivne gljivične, parazitske (uključujući protozoalne), virusne (uključujući herpes zoster), bakterijske (uključujući bakterije *Listeria* i *Legionella*) i atipične mikobakterijske infekcije. U zbirnim podacima prikupljenim iz kliničkih ispitivanja ukupna učestalost oportunističkih infekcija bila je 0,09% na 15402 ispitanika koji su primali etanercept. Stopa prilagođena izloženosti bila je 0,06 događaja na 100 pacijent-godina. Prema postmarketinškim iskustvima približno polovina od svih izveštaja o slučajevima oportunističkih infekcija širom sveta bile su invazivne gljivične infekcije. Najčešće prijavljene invazivne gljivične infekcije uključivale su *Candidu*, *Pneumocystis*, *Aspergillus* i *Histoplasma*. Invazivne gljivične infekcije činile su više od polovine smrtnih slučajeva među pacijentima kod kojih su se razvile oportunističke infekcije. Većina izveštaja sa smrtnim ishodom zabeležena je kod pacijenata sa *pneumocističnom* pneumonijom, nespecifičnim sistemskim gljivičnim infekcijama i aspergilozom (videti odeljak 4.4).

### *Autoantitela*

Uzorci seruma odraslih pacijenata testirani su na autoantitela u više navrata. Među pacijentima sa reumatoidnim artritismom kod kojih su određivana antinuklearna antitela (ANA) veći je procenat

novopozitivnih na ANA ( $\geq 1:40$ ) bio među onima lečenim etanerceptom (11%) nego među onima koji su primali placebo (5%). Procenat pacijenata kod kojih su se razvila nova pozitivna anti-DNK antitela (dvostruko-uvrnutog lanca) takođe je bio veći i pri određivanju antitela radioimunoesejom (15% pacijenata koji su primali etanercept u poređenju sa 4% pacijenata koji su primali placebo) i testom sa *Crithidia luciliae* (3% pacijenata koji su primali etanercept u poređenju sa 0% onih koji su primali placebo). Udeo pacijenata lečenih etanerceptom kod kojih su se razvila antitela na kardiolipin bio je podjednako povećan kao kod pacijenata koji su primali placebo. Nije poznat uticaj dugotrajne terapije etanerceptom na razvoj autoimunskih bolesti.

Retki su izveštaji o pacijentima, uključujući i pacijente sa pozitivnim reumatoidnim faktorom, kod kojih su se razvila autoantitela vezana uz sindrom sličan lupusu ili osipi koji kliničkom slikom i nalazom biopsije odgovaraju subakutnom kutanom ili diskoidnom lupusu.

#### *Pancitopenija i aplastična anemija*

Nakon stavljanja leka u promet zabeleženi su slučajevi pancitopenije i aplastične anemije, od kojih neki sa smrtnim ishodom (videti odeljak 4.4).

#### *Intersticijalna plućna bolest*

U kontrolisanim kliničkim ispitivanjima etanercepta u svim indikacijama, učestalost (kumulativna učestalost) intersticijalne plućne bolesti kod pacijenata koji su primali etanercept bez istovremene primene metotreksata bila je 0,06% (retka učestalost). U kontrolisanim kliničkim ispitivanjima koja su dozvoljavala istovremenu terapiju etanerceptom i metotreksatom, učestalost (kumulativna učestalost) intersticijalne plućne bolesti bila je 0,47% (povremena učestalost). Nakon stavljanja leka u promet zabeleženi su slučajevi intersticijalne plućne bolesti (uključujući pneumonitis i plućnu fibrozu), od kojih neki sa smrtnim ishodom.

#### *Istovremena terapija sa anakinrom*

U ispitivanjima u kojima su odrasli pacijenti primali istovremeno etanercept i anakinru uočena je povećana stopa ozbiljnih infekcija u poređenju sa samo etanerceptom, dok je 2% pacijenata (3/139) razvilo neutropeniju (apsolutni broj neutrofila  $< 1000/\text{mm}^3$ ). Tokom neutropenije kod jednog pacijenta se razvio celulitis koji se nakon hospitalizacije povukao (videti odeljke 4.4 i 4.5).

#### *Povećane vrednosti enzima jetre*

U dvostruko-slepim fazama kontrolisanih kliničkih ispitivanja etanercepta u svim indikacijama, učestalost (kumulativna učestalost) neželjenih događaja povećane vrednosti enzima jetre kod pacijenata koji su primali etanercept bez istovremene primene metotreksata bila je 0,54% (povremena učestalost). U dvostruko-slepim fazama kontrolisanih kliničkih ispitivanja koja su dozvoljavala istovremenu terapiju etanerceptom i metotreksatom, učestalost (kumulativna učestalost) neželjenih događaja povećane vrednosti enzima jetre bila je 4,18% (česta učestalost).

#### *Autoimunski hepatitis*

U kontrolisanim kliničkim ispitivanjima etanercepta u svim indikacijama, učestalost (kumulativna učestalost) autoimunskog hepatitisa kod pacijenata koji su primali etanercept bez istovremene primene metotreksata bila je 0,02% (retka učestalost). U kontrolisanim kliničkim ispitivanjima koja su dozvoljavala istovremenu terapiju etanerceptom i metotreksatom, učestalost (kumulativna učestalost) autoimunskog hepatitisa bila je 0,24% (povremena učestalost).

#### Pedijatrijska populacija

##### *Neželjena dejstva kod pedijatrijskih pacijenata sa juvenilnim idiopatskim artritismom*

Neželjeni događaji kod pedijatrijskih pacijenata sa juvenilnim idiopatskim artritismom su uglavnom po učestalosti i obliku bili slični onima zabeleženim kod odraslih pacijenata. U nastavku teksta se navode razlike u odnosu na odrasle pacijente i druge specifične okolnosti.

Tipovi infekcija koji su zabeleženi u kliničkim ispitivanjima kod pacijenata sa juvenilnim idiopatskim artritismom uzrasta od 2 do 18 godina uglavnom su bile blage do umereno teške i odgovaraju onima koje se obično mogu videti kod ambulante pedijatrijske populacije. Prijavljeni teški neželjeni događaji uključivali

su varičele praćene znakovima i simptomima aseptičnog meningitisa uz oporavak bez posledica (videti odeljak 4.4), apendicitis, gastroenteritis, depresiju/poremećaj lićnosti, kožni ulkus, ezofagitis/gastritis, septični šok uzrokovan streptokokom grupe A, dijabetes melitus tipa I i infekcije mekih tkiva i postoperativne infekcije rana.

U jednoj studiji kod dece sa juvenilnim idiopatskim artritismom uzrasta od 4 do 17 godina, 43 od 69 (62%) dece je imalo infekciju tokom primanja etanercepta tokom 3 meseca studije (prvi deo, otvoreno ispitivanje), a učestalost i težina infekcija bile su slične kod 58 pacijenata koji su završili produženo lećenje tokom 12 meseci otvorenog ispitivanja. Vrsta i udeo neželjenih događaja kod pacijenata sa juvenilnim idiopatskim artritismom bili su slični onima zabeleženim u ispitivanjima etanercepta kod odraslih pacijenata sa reumatoidnim artritismom i većina je bila blaga. Nekoliko neželjenih događaja zabeleženo je češće kod 69 pacijenata sa juvenilnim idiopatskim artritismom u poređenju sa 349 odraslih pacijenata sa reumatoidnim artritismom koji su primali etanercept tokom 3 meseca. Navedeni neželjeni događaji uključuju glavobolju (19% pacijenata; 1,7 događaja po pacijent-godini), mućninu (9% pacijenata; 1,0 događaja po pacijent-godini), bolove u abdomenu (19%; 0,74 događaja po pacijent-godini) i povraćanje (13%; 0,74 događaja po pacijent-godini).

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

#### *Neželjena dejstva kod pedijatrijskih pacijenata sa plak psorijazom*

Tokom studije u trajanju od 48 nedelja kod 211 dece uzrasta od 4 do 17 godina sa pedijatrijskom plak psorijazom prijavljena neželjena dejstva bila su slična onima u prethodnim studijama kod odraslih pacijenata sa plak psorijazom.

#### Prijavljivanje neželjenih reakcija

Prijavljivanje sumnji na neželjene reakcije posle dobijanja dozvole za lek je važno. Time se omogućava kontinuirano praćenje odnosa koristi i rizika leka. Zdravstveni radnici treba da prijave svaku sumnju na neželjene reakcije na ovaj lek Agenciji za lekove i medicinska sredstva Srbije (ALIMS):

Agencija za lekove i medicinska sredstva Srbije  
Nacionalni centar za farmakovigilancu  
Vojvode Stepe 458, 11221 Beograd  
Republika Srbija  
fax: +381 (0)11 39 51 131  
website: [www.alims.gov.rs](http://www.alims.gov.rs)  
e-mail: [nezeljene.reakcije@alims.gov.rs](mailto:nezeljene.reakcije@alims.gov.rs)

#### **4.9. Predoziranje**

Tokom kliničkih ispitivanja kod pacijenata sa reumatoidnim artritismom nije zabeležen nijedan slućaj toksićnosti koji bi ogranićavao dozu. Najviša ispitana udarna doza iznosila je 32 mg/m<sup>2</sup> primenjena intravenski nakon ćega su sledile supkutane doze od 16 mg/m<sup>2</sup>, primenjivane dva puta nedeljno. Jedan pacijent sa reumatoidnim artritismom je greškom samostalno primenjivao dozu od 62 mg etanercepta supkutano, dva puta nedeljno tokom 3 nedelje, bez pojave neželjenih dejstava. Antidot za etanercept nije poznat.

## **5. FARMAKOLOŠKI PODACI**

### **5.1. Farmakodinamski podaci**

**Farmakoterapijska grupa:** imunosupresivna sredstva; inhibitori faktora nekroze tumora alfa (TNF- $\alpha$ )

**ATC šifra:** L04AB01

Lek Erelzi je biološki sličan lek. Detaljnije informacije su dostupne na internet stranici Evropske agencije za lekove <http://www.ema.europa.eu>.

U inflamatornom procesu reumatoidnog artritisa dominantni citokin je faktor nekroze tumora (eng. *tumor necrosis factor*, TNF). Povećane koncentracije TNF-a pronađene su takođe u sinovijalnoj membrani i psorijaznim plakovima pacijenata sa psorijaznim artritisom i u serumu i sinovijalnom tkivu pacijenata sa ankilozirajućim spondilitisom. Kod plak psorijaze infiltracija inflamatornih ćelija uključujući T-ćelije vodi do povećanja TNF nivoa u psorijaznim lezijama u odnosu na nivoe u delovima kože koji nisu oboleli. Etanercept je kompetitivni inhibitor vezivanja TNF-a za receptore na površini ćelije i na taj način inhibira biološku aktivnost TNF-a. TNF i limfotoksin su pro-inflamatorni citokini koji se vezuju na dva različita receptora na površini ćelije: receptore faktora nekroze tumora (TNFR) veličine 55 kilodaltona (p55) i 75 kilodaltona (p75). Oba TNFR-a se prirodno nalaze vezani za membranu i u solubilnom obliku. Smatra se da solubilni TNFR regulišu biološku aktivnost TNF-a.

TNF i limfotoksin prvenstveno postoje u obliku homotrimeru pri čemu njihova biološka aktivnost zavisi od unakrsnog vezivanja za TNF receptore na površini ćelije. Dimerni solubilni receptori, kao što je etanercept, poseduju veći afinitet za TNF nego monomerni receptori pa su znatno potentniji kompetitivni inhibitori vezanja TNF-a za receptore ciljne ćelije. Pored toga, primena Fc fragmenta imunoglobulina kao fuzionog elementa prilikom konstruisanja dimernog receptora utiče na duže poluvreme eliminacije u serumu.

#### Mehanizam dejstva

Veći deo patoloških procesa na zglobovima kod reumatoidnog artritisa i ankilozirajućeg spondilitisa i patoloških procesa na koži kod plak psorijaze odvijaju se pod uticajem međusobno povezanih pro inflamatornih molekula koje kontroliše TNF. Smatra se da je mehanizam dejstva etanercepta kompetitivna inhibicija vezivanja TNF-a za TNF receptore na površini ćelije, čime se biološkom inaktivacijom TNF-a sprečava TNF-om stimulisan ćelijski odgovor. Etanercept takođe može da utiče na biološku aktivnost kontrolisanu dodatnim molekulima koji se uključuju kasnije (npr. citokini, adhezioni molekuli ili proteinaze), koje indukuje ili regulišu TNF.

#### Klinička efikasnost i bezbednost

Ovaj deo prikazuje podatke iz četiri randomizovana, kontrolisana ispitivanja kod odraslih sa reumatoidnim artritisom, jedne studije kod odraslih sa psorijaznim artritisom, jedne studije kod odraslih sa ankilozirajućim spondilitisom, dve studije kod odraslih sa aksijalnim spondiloartritisom bez radiografskog dokaza, četiri studije kod odraslih sa plak psorijazom, tri studije juvenilnog idiopatskog artritisa i jedne studije kod pedijatrijskih pacijenata sa plak psorijazom.

#### *Odrasli pacijenti sa reumatoidnim artritisom*

Efikasnost etanercepta ispitivana je u randomizovanoj, dvostruko-slepoj, placebo kontrolisanoj studiji. Studija je procenivala 234 odrasla pacijenta sa aktivnim reumatoidnim artritisom kod kojih se terapija najmanje jednim, a najviše sa četiri antireumatska leka koja menjaju tok bolesti (DMARD) pokazala neefikasnom. Supkutano su primenjene doze etanercepta od 10 mg ili 25 mg ili placebo, dva puta nedeljno, tokom šest uzastopnih meseci. Rezultati ovog kontrolisanog ispitivanja izraženi su procentom poboljšanja reumatoidnog artritisa merenog prema kriterijumima odgovora Američkog koledža za reumatologiju (eng. *American College of Rheumatology*, ACR).

Učestalost odgovora ACR 20 i 50 bila je veća kod pacijenata lečenih etanerceptom tokom 3 i 6 meseci nego kod pacijenata lečenih placebo (ACR 20: etanercept 62% i 59%, placebo 23% i 11% nakon 3, odnosno 6 meseci; ACR 50: etanercept 41% i 40%, placebo 8% i 5% nakon 3, odnosno 6 meseci;  $p < 0,01$  etanercept u odnosu na placebo u svim vremenskim tačkama za ACR 20 i ACR 50 odgovore).

Oko 15% pacijenata koji su primali etanercept postiglo je odgovor ACR 70 nakon 3 ili 6 meseci terapije u poređenju sa manje od 5% ispitanika u grupi koja je primala placebo. Među pacijentima koji su primali etanercept klinički odgovori su se obično javili unutar 1 do 2 nedelje od početka terapije, a skoro uvek nakon 3 meseca terapije. Primećeno je da je odgovor dozno zavisian; rezultati kod pacijenata koji su primali 10 mg bili su približno između onih zabeleženih u grupi koja je uzimala placebo i grupe koja je uzimala dozu od 25 mg. Etanercept se pokazao značajno uspešnijim od placeba u svim komponentama ACR kriterijuma, kao



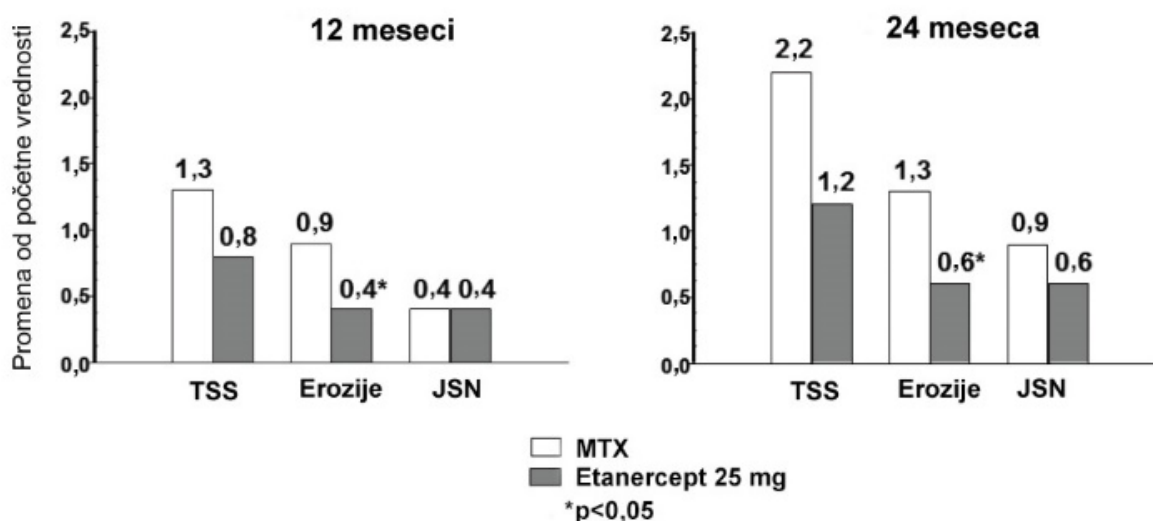
i prema drugim merenjima aktivnosti bolesti reumatoidnog artritisa koji nisu obuhvaćeni ACR kriterijumima, kao što je jutarnja ukočenost. Svaka 3 meseca tokom ispitivanja pacijenti su ispunjavali upitnik za procenu zdravstvenog stanja (eng. *Health Assessment Questionnaire*, HAQ) koji je obuhvatao ocenu nesposobnosti, vitalnosti, mentalnog zdravlja, opšteg zdravstvenog stanja kao i potpitanja za ocenu zdravstvenog stanja kod pacijenata sa artritismom. Kod pacijenata lečenih etanerceptom, stanje se poboljšalo nakon 3, odnosno 6 meseci po svim tačkama upitnika HAQ u poređenju sa kontrolnim pacijentima.

Nakon prekida terapije etanerceptom simptomi artritisa su se uglavnom ponovno javili u roku od mesec dana. Ponovno uvođenje terapije etanerceptom nakon prekida koji je trajao do 24 meseca dovelo je do istog efekta kao i kod pacijenata koji su primali etanercept bez prekida terapije, a na osnovu otvorenih studija. Uočeni su kontinuirano trajni odgovori i do 10 godina u otvorenim ispitivanjima sa produžetkom kada su pacijenti primali etanercept bez prekida.

Efikasnost etanercepta upoređivana sa metotreksatom u randomizovanoj, aktivno-kontrolisanoj studiji sa radiografskom procenom na slepo kao primarnim parametrom praćenja kod 632 odrasla pacijenta sa aktivnim reumatoidnim artritismom (< 3 godine trajanja) koji nikada nisu bili lečeni metotreksatom. Primenjivale su doze od 10 mg ili 25 mg etanercepta, supkutano (s.c.), dva puta nedeljno tokom najduže 24 meseca. Doze metotreksata postepeno su se povećavale tokom prvih 8 nedelja ispitivanja od 7,5 mg/nedeljno do maksimalnih 20 mg/nedeljno, a sa primenom se nastavilo tokom najduže 24 meseca. Kliničko poboljšanje, uključujući početak delovanja etanercepta u dozi od 25 mg unutar perioda od 2 nedelje, bilo je slično onome zabeleženom u prethodnim ispitivanjima i održalo se tokom sledeća 24 meseca. Na početku ispitivanja pacijenti su imali umereni stepen nesposobnosti sa prosečnim skorom na upitniku HAQ od 1,4 do 1,5. Terapija dozom etanercepta od 25 mg rezultirala je znatnim poboljšanjem nakon 12 meseci sa oko 44% pacijenata koji su dostigli normalan skor na upitniku HAQ (manje od 0,5). Ovaj efekat bio je održan i u drugoj godini ovog ispitivanja.

U ovom ispitivanju strukturno oštećenje zglobova procenjeno je radiografski i prikazano kao promena ocene na Šarpovoj skali (eng. *Total Sharp Score – TSS*) i njenim delovima, u skor za procenu erozije i procenu suženja zglobnog prostora (eng. *Joint Space Narrowing score – JSN*). Radiografija šaka/ručnih zglobova i stopala se procenjivala na početku ispitivanja i nakon 6, 12 i 24 meseca terapije. Doza od 10 mg etanercepta imala je značajno manji efekat na strukturno oštećenje u poređenju sa dozom od 25 mg. U proceni erozije nakon 12 i 24 meseca, etanercept 25 mg je bio značajno superioran u odnosu na metotreksat. Razlike TSS i JSN ocena između metotreksata i etanercepta 25 mg nisu bile statistički značajne. Rezultati su prikazani na slici u nastavku.

### Radiografska progresija: poređenje etanercepta sa metotreksatom kod pacijenata sa reumatoidnim artritismom (RA) u trajanju od < 3 godine



U drugoj, aktivno kontrolisanoj, dvostruko-slepoj randomizovanoj studiji poređena je klinička efikasnost, bezbednost primene i radiografska progresija kod pacijenata sa RA koji su istovremeno započeli terapiju samo etanerceptom (25 mg dva puta nedeljno), samo metotreksatom (7,5 do 20 mg nedeljno, medijana doze 20 mg) i kombinacijom etanercepta i metotreksata primenjenih istovremeno kod 682 odrasla pacijenta sa aktivnim reumatoidnim artritisom koji je trajao od 6 meseci do 20 godina (medijana 5 godina), a koji su imali nezadovoljavajući odgovor na najmanje 1 antireumatski lek koji menja tok bolesti (DMARD), osim metotreksata.

Pacijenti u grupi koja je lečena kombinacijom etanercepta i metotreksata imali su značajno više ACR 20, ACR 50, ACR 70 odgovore i poboljšanje ocena DAS i HAQ skorova i u 24. i u 52. nedelji u odnosu na pacijente u bilo kojoj od grupa sa monoterapijom (rezultati su prikazani u sledećoj tabeli). Takođe je uočena značajna prednost etanercepta u kombinaciji sa metotreksatom u poređenju sa etanerceptom kao monoterapijom i metotreksatom kao monoterapijom nakon 24 meseca.

**Rezultati ispitivanja kliničke efikasnosti nakon 12 meseci: poređenje etanercepta u odnosu na metotreksat i u odnosu na etanercept u kombinaciji sa metotreksatom kod pacijenata sa RA koji traje od 6 meseci do 20 godina**

Parametar praćenja		Metotreksat (n = 228)	Etanercept (n = 223)	Etanercept + Metotreksat (n = 231)
ACR odgovori <sup>a</sup>	ACR 20	58,8%	65,5%	74,5% <sup>†,φ</sup>
	ACR 50	36,4%	43,0%	63,2% <sup>†,φ</sup>
	ACR 70	16,7%	22,0%	39,8% <sup>†,φ</sup>
DAS	Početni skor <sup>b</sup>	5,5	5,7	5,5
	Skor nakon 52. nedelje <sup>b</sup>	3,0	3,0	2,3 <sup>†,φ</sup>
	Remisija <sup>c</sup>	14%	18%	37% <sup>†,φ</sup>
HAQ	Na početku	1,7	1,7	1,8
	52. nedelja	1,1	1,0	0,8 <sup>†,φ</sup>

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

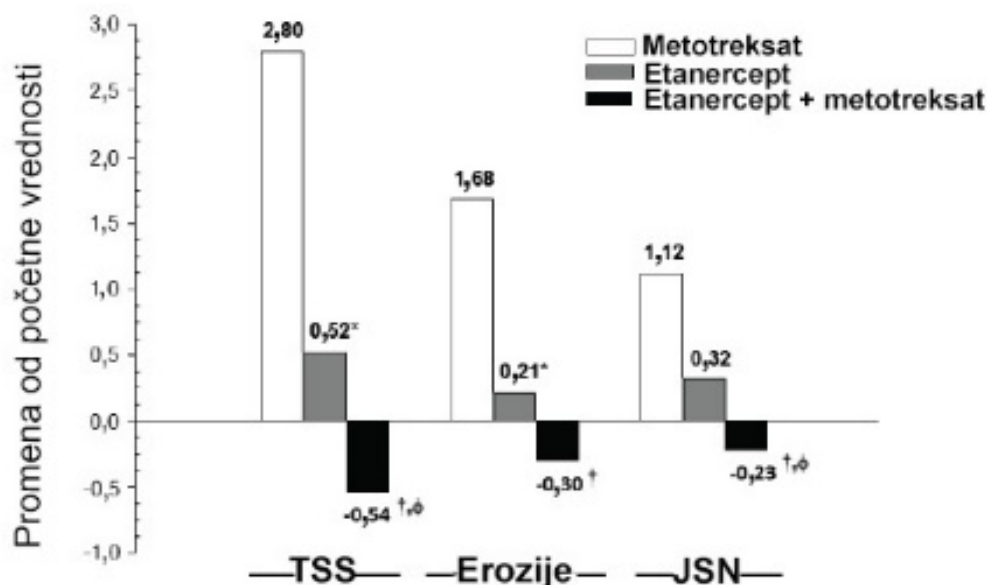
b: Vrednosti za skor za aktivnost bolesti (eng. *Disease Activity Score*, DAS) su srednje vrednosti.

c: Remisija je definisana kao DAS < 1,6

p-vrednosti za poređenje parova: † = p<0,05 za poređenje etanercept + metotreksat u odnosu na metotreksat i φ = p<0,05 za poređenje etanercept + metotreksat u odnosu na etanercept.

Radiografska progresija nakon 12 meseci bila je značajno manja u grupi sa etanerceptom, nego u grupi sa metotreksatom, dok je kombinacija bila značajno bolja od obe monoterapije u smislu usporavanja radiološke progresije (videti sledeću sliku).

**Radiografska progresija: poređenje etanercepta u odnosu na metotreksat i u odnosu na etanercept u kombinaciji sa metotreksatom kod pacijenata sa RA u trajanju od 6 meseci do 20 godina (rezultati nakon 12 meseci)**



p-vrednosti za poređenje parova: \* =  $p < 0,05$  za poređenje etanercepta sa metotrekstatom, † =  $p < 0,05$  za poređenje etanercepta + metotrekstat u odnosu na metotrekstat i  $\phi = p < 0,05$  za poređenje etanercepta + metotrekstat u odnosu na etanercept.

Takođe je primećena značajna prednost za etanercept u kombinaciji sa metotrekstatom u poređenju sa etanerceptom kao monoterapijom i sa metotrekstatom kao monoterapijom nakon 24 meseca. Isto tako, primećena je značajna prednost za etanercept kao monoterapiju u poređenju sa metotrekstatom kao monoterapijom nakon 24 meseca.

U analizi u kojoj se smatralo da su svi pacijenti koji su iz bilo kog razloga prekinuli učešće u studiji imali napredovanje bolesti, procenat pacijenata bez progresije (promena TSS  $\leq 0,5$ ) u 24 meseca bio je veći kod kombinacije etanercepta sa metotrekstatom u poređenju sa grupom koja je uzimala samo etanercept i koja je uzimala samo metotrekstat (62%, 50% odnosno 36%,  $p < 0,05$ ). Takođe je značajna razlika između etanercepta u monoterapiji i metotrekstata u monoterapiji ( $p < 0,05$ ). Među pacijentima koji su završili puna 24 meseca terapije u studiji, stopa pacijenata bez progresije je bila 78%, 70% odnosno 61%.

Bezbednost i efikasnost 50 mg etanercepta (dve s.c. injekcije od 25 mg) primenjenog jednom nedeljno ispitivane su u dvostruko-slepom, placebo kontrolisanom ispitivanju sa 420 pacijenata sa aktivnim RA. U navedenoj studiji 53 pacijenta primalo je placebo, 214 pacijenata primalo je 50 mg etanercepta jednom nedeljno, dok je 153 pacijenta primalo 25 mg etanercepta dva puta nedeljno. Profili efikasnosti i bezbednosti za dva režima lečenja etanerceptom bili su uporedivi nakon 8. nedelje u smislu njihovog efekta na znake i simptome RA. Podaci u 16. nedelji nisu bili uporedivi (ne-inferiornost) za dva režima. Jedna injekcija etanercepta od 50 mg/mL bila je ekvivalentna dvema istovremeno primenjenim injekcijama od 25 mg/mL.

#### Odrasli pacijenti sa psorijaznim artritismom

Efikasnost etanercepta procenjivana je kod 205 pacijenata sa psorijaznim artritismom u randomizovanoj, dvostruko-slepoj, placebo kontrolisanoj studiji. Pacijenti su bili uzrasta od 18 do 70 godina i imali su aktivan psorijazni artritis ( $\geq 3$  otečena zglobova i  $\geq 3$  bolna zglobova) u najmanje jednom od sledećih oblika: (1) zahvaćenost distalnih interfalangealnih prostora (DIP), (2) poliartikularni artritis (odsustvo reumatoidnih čvorića i prisustvo psorijaze), (3) artritis mutilans, (4) asimetrični psorijazni artritis ili (5) spondilitisu slična ankiloza. Pacijenti su takođe imali plak psorijazu sa lezijama  $\geq 2$  cm u prečniku. Pacijenti su prethodno bili lečeni sa NSAIL (86%), DMARD (80%) ili kortikosteroidima (24%). Pacijenti koji su u tom trenutku primali metotrekstat (stabilni  $\geq 2$  meseca) mogli su da nastave sa njegovom primenom u stalnoj dozi od  $\leq 25$  mg nedeljno. Doza etanercepta od 25 mg (zasnovana na rezultatima ispitivanja doze kod pacijenata sa reumatoidnim artritismom) ili placebo primenjena je supkutano, dva puta nedeljno, tokom 6 meseci. Na kraju dvostruko-slepe studije pacijenti su mogli da se uključe u dugoročnu otvorenu produženu studiju ukupnog trajanja do 2 godine.

Klinički rezultati su predstavljani kao procenat pacijenata kod kojih je postignut odgovor ACR 20, ACR 50 i ACR 70 i kao procenat pacijenata sa poboljšanjem merenim kriterijumima PsARC (eng. *Psoriatic Arthritis Response Criteria*). Rezultati su sažeti u tabeli prikazanoj u nastavku:

#### Odgovori pacijenata sa psorijaznim artritismom u placebo-kontrolisanom ispitivanju

		Procenat pacijenata	
Odgovori pacijenata sa psorijaznim artritismom		Placebo n = 104	Etanercept <sup>a</sup> n = 101
ACR 20	3. mesec	15	59 <sup>b</sup>
	6. mesec	13	50 <sup>b</sup>
ACR 50	3. mesec	4	38 <sup>b</sup>
	6. mesec	4	37 <sup>b</sup>
ACR 70	3. mesec	0	11 <sup>b</sup>
	6. mesec	1	9 <sup>c</sup>
PsARC	3. mesec	31	72 <sup>b</sup>
	6. mesec	23	70 <sup>b</sup>

a: 25 mg etanercepta supkutano, dva puta nedeljno

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

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

Klinički odgovor kod pacijenata sa psorijaznim artritismom koji su primali etanercept primećen je u vreme prve posete (4. nedelje) i održan je tokom svih 6 meseci terapije. Etanercept je bio značajno bolji u poređenju sa placeboom po svim merilima aktivnosti bolesti ( $p < 0,001$ ) pa je odgovor na terapiju bio sličan u slučaju sa ili bez istovremene primene metotreksata. Rađena je procena kvaliteta života pacijenata sa psorijaznim artritismom u svakoj kontrolnoj tački prema HAQ indeksu za određivanje nesposobnosti. Kod pacijenata sa psorijaznim artritismom lečenih etanerceptom skor indeksa nesposobnosti je bio značajno bolji u svim vremenskim tačkama određivanja u odnosu na placebo ( $p < 0,001$ ).

U studiji psorijaznog artritisa procenjivane su radiografske promene. Šake i ručni zglobovi snimljeni su radiografski na početku studije i posle 6, 12 i 24 meseci. Izmenjeni TSS nakon 12 meseci prikazan je u tabeli u nastavku teksta. U analizi u kojoj se smatralo da su svi pacijenti koji su iz bilo kog razloga prekinuli učešće u studiji imali napredovanje bolesti, procenat pacijenata bez progresije (promena TSS  $\leq 0,5$ ) nakon 12 meseci bio je veći u grupi na etanerceptu u poređenju sa placebo grupom (73% naspram 47%,  $p \leq 0,001$ ). Dejstvo etanercepta na radiografsku progresiju održan je kod pacijenata koji su nastavili sa terapijom tokom druge godine. Usporavanje oštećenja perifernih zglobova uočeno je kod pacijenata sa poliartikularnim simetričnim oboljenjem zglobova.

#### Srednja (SG) godišnja promena od početnog stanja u ukupnom Šarp skor

Vreme	Placebo (n = 104)	Etanercept (n = 101)
12. mesec	1,00 (0,29)	-0,03 (0,09) <sup>a</sup>

SG = standardna greška.

a.  $p = 0,0001$ .

Terapija etanerceptom dovela je do poboljšanja fizičke funkcije tokom dvostruko slepog perioda ispitivanja, pri čemu je ovo poboljšanje održano i tokom dugotrajnog izlaganja do 2 godine.

Nema dovoljno dokaza o efikasnosti etanercepta kod pacijenata s psorijaznim artropatijama koje su slične ankilozirajućem spondilitisu i artritis mutilansu, zbog malog broja ispitivanih pacijenata.

Nisu sprovedene studije kod pacijenata sa psorijaznim artritismom pri primeni režima doziranja od 50 mg jednom nedeljno. Dokaz efikasnosti za režim doziranja jednom nedeljno u ovoj populaciji pacijenata zasnovan je na podacima iz ispitivanja kod pacijenata sa ankilozirajućim spondilitisom.

*Odrasli pacijenti sa ankilozirajućim spondilitisom*

Efikasnost etanercepta u ankilozirajućem spondilitisu ispitivana je u 3 randomizovane, dvostruko slepe studije u kojima se upoređivao etanercept 25 mg primenjen dva puta nedeljno sa placebo. Uključen je ukupno 401 pacijent od čega su 203 lečena etanerceptom. U najveće od navedenih ispitivanja (n = 277) bili su uključeni pacijenti uzrasta od 18 do 70 godina koji su imali aktivni ankilozirajući spondilitis definisan skorovima prema vizuelnoj analognoj skali (VAS)  $\geq 30$  za prosečno trajanje i intenzitet jutarnje ukočenosti i uz VAS skorove  $\geq 30$  za najmanje 2 od sledeća 3 parametra: opšta procena pacijenta; prosečne vrednosti VAS za bol u leđima tokom noći i celokupni bol u leđima, prosečno 10 pitanja u *Bath* funkcionalnom indeksu ankilozirajućeg spondilitisa (eng. *Bath Ankylosing Spondylitis Functional Index*, BASFI). Pacijenti koji su uzimali DMARD, NSAID ili kortikosteroide mogli su da nastave da ih uzimaju u stabilnoj dozi. Pacijenti sa potpunom ankilozom kičme nisu bili uključeni u studiju. Supkutano su davane doze od 25 mg etanercepta (na osnovu ispitivanja o određivanju doze kod pacijenata sa reumatoidnim artritisom) odnosno placebo dva puta nedeljno tokom 6 meseci kod 138 pacijenata.

Primarna mera efikasnosti (ASAS 20) bila je  $\geq 20\%$  poboljšanje kod najmanje 3 od 4 parametra procene ankilozirajućeg spondilitisa (eng. *Assessment in Ankylosing Spondylitis*, ASAS) (opšta procena pacijenta, bol u leđima, BASFI i inflamacija) i odsustvo pogoršanja preostalog parametra. ASAS 50 i 70 odgovori uključivali su iste kriterijume sa 50%-tnim, odnosno 70%-tnim poboljšanjem.

Terapija etanerceptom, u poređenju sa placebo, dovela je do značajnog poboljšanja ASAS 20, ASAS 50 i ASAS 70 već nakon 2 nedelje nakon početka terapije.

<b>Odgovori pacijenata sa ankilozirajućim spondilitisom u placebo kontrolisanom ispitivanju</b>		
<b>Odgovor ankilozirajućeg spondilitisa</b>	<b>Procenat pacijenata</b>	
	<b>Placebo N = 139</b>	<b>Etanercept N = 138</b>
ASAS 20		
2. nedelja	22	46 <sup>a</sup>
3. mesec	27	60 <sup>a</sup>
6. mesec	23	58 <sup>a</sup>
ASAS 50		
2. nedelja	7	24 <sup>a</sup>
3. mesec	13	45 <sup>a</sup>
6. mesec	10	42 <sup>a</sup>
ASAS 70		
2. nedelja	2	12 <sup>b</sup>
3. mesec	7	29 <sup>b</sup>
6. mesec	5	28 <sup>b</sup>

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

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

Među pacijentima sa ankilozirajućim spondilitisom koji su primali etanercept, klinički odgovor bio je očigledan u trenutku prve posete (2. nedelje), a zadržan je i tokom trajanja terapije od 6 meseci. Odgovori su bili slični kod pacijenata bez obzira na to da li su istovremeno primali prateću terapiju.

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

U četvrtom ispitivanju procenjivana je bezbednost primene i efikasnost etanercepta 50 mg (dve s.c. injekcije od 25 mg) primenjenog jednom nedeljno naspram 25 mg etanercepta primenjenog dva puta nedeljno u dvostruko slepom, placebo kontrolisanom ispitivanju kod 356 pacijenata sa aktivnim ankilozirajućim

spondilitisom. Bezbednosni profil i efikasnost primene 50 mg jednom nedeljno i 25 mg dva puta nedeljno su bili slični.

#### *Odrasli pacijenti sa aksijalnim spondiloartritisom bez radiografskog dokaza*

##### *Studija 1*

Efikasnost etanercepta kod pacijenata sa aksijalnim spondiloartritisom bez radiografskog dokaza (eng. *non-radiographic axial spondyloarthritis*, nr-AxSpa) procenjena je u randomizovanoj, 12-nedeljnoj, dvostruko-slepoj, placebo kontrolisanoj studiji. U studiji je procenjivano 215 odraslih pacijenata (modifikovana populacija sa namerom lečenja, eng. *intent to treat*) sa aktivnim nr-AxSpa (uzrasta od 18 do 49 godina), koji su definisani kao oni pacijenti koji ispunjavaju kriterijume ASAS klasifikacije aksijalnog spondiloartritisa, ali nisu ispunili modifikovane *New York* kriterijume za AS. Od pacijenata se takođe zahtevao neodgovarajući odgovor ili netolerancija na dva ili više nesteroidna antiinflamatorna leka. U dvostruko-slepom periodu, pacijenti su primali etanercept 50 mg nedeljno ili placebo tokom 12 nedelja. Primarna mera efikasnosti (ASAS 40) bila je 40 % poboljšanje u najmanje tri od četiri parametra procene ASAS i odsustvo pogoršanja preostalog parametra. Nakon dvostruko-slepeg perioda usledio je otvoreni period ispitivanja tokom kojeg su svi pacijenti primali etanercept 50 mg jednom nedeljno do dodatne 92 nedelje. Sprovedena su snimanja magnetnom rezonancom sakroilijačnog zgloba i kičme kako bi se procenila inflamacija na početku i u 12. i u 104. nedelji.

U poređenju sa placebo, terapija etanerceptom rezultirala je u statistički značajnim poboljšanjem u ASAS 40, ASAS 20 i ASAS 5/6. Značajno poboljšanje takođe je uočeno za delimičnu remisiju ASAS-a i BASDAI 50. Rezultati u 12. nedelji prikazani su u tabeli u nastavku.

#### **Odgovor efikasnosti u placebo kontrolisanoj studiji nr-AxSpa: procenat pacijenata koji su dostigli parametre praćenja**

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

\* Neki pacijenti nisu imali potpune podatke za svaki parametar praćenja

\*\* ASAS= kriterijumi Međunarodnog društva za procenu spondiloartritisa

\*\*\* Bath indeks aktivnosti bolesti za ankilozirajući spondilitis

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

U 12. nedelji je primećeno statistički značajno poboljšanje u skoru Kanadskog istraživačkog konzorcijuma za spondiloartritis (eng. *Spondyloarthritis Research Consortium of Canada*, SPARCC) za sakroilijačni zglob (SIJ) mereno primenom magnetne rezonance za pacijente koji primaju etanercept. Prilagođena srednja promena u odnosu na početak iznosila je 3,8 kod pacijenata lečenih etanerceptom (n = 95) naspram 0,8 kod pacijenata lečenih placebo (n = 105) ( $p < 0,001$ ). U 104. nedelji srednja vrednost promene od početne vrednosti u SPARCC rezultatu merenom primenom magnetne rezonance za sve etanerceptom lečene ispitanike bila je 4,64 za sakroilijačni zglob (n = 153) i 1,40 za kičmu (n = 154).

Etanercept je pokazao statistički značajno veće poboljšanje u odnosu na početak do 12. nedelje u poređenju sa placebo u većini procena u vezi sa kvalitetom života i fizičkim funkcionisanjem, uključujući BASFI (Bath funkcionalni indeks za ankilozirajući spondiloartritis), skor ukupnog zdravstvenog stanja EuroQol 5D i skor fizičke komponente SF-36.

Klinički odgovori kod pacijenata sa nr-AxSpa koji su primali etanercept bili su uočljivi u vreme prve posete (2. nedelje) i održani tokom 2 godine terapije. Poboľšanja u kvalitetu života povezanim sa zdravljem i fizičkom funkcijom su takođe održani tokom 2 godine terapije. Dvogodišnji podaci nisu otkrili nove bezbednosne informacije. U 104 nedelji, 8 ispitanika je napredovalo do 2. stepena bilateralno, mereno rentgenskim snimkom kičme prema modifikovanim New York kriterijimima za radiografsku ocenu, što ukazuje na aksijalnu spondiloartropatiju.

#### *-Studija 2*

Ova multicentrična, otvorena studija faze 4, koja se sastoji iz 3 perioda, je evaluirala povlačenje i ponovno uvođenje terapije etanerceptom kod pacijenata sa aktivnim nr-AxSpa koji su postigli adekvatan odgovor (inaktivna bolest definisana kao C-reaktivni protein (CRP) skora aktivnosti bolesti ankilozirajući spondilitis (engl. Ankylosing Spondylitis Disease Activity Score (ASDAS) koji je manji od 1,3) nakon 24 nedelje terapije.

209 odraslih pacijenata sa aktivnim nr-AxSpa (18 do 49 godina), definisan kod onih pacijenata koji zadovoljavaju kriterijum klasifikacije procene aksijalnog spondiloartritisa internacionalnog društva za spondiloarthritis (engl. Assessment of SpondyloArthritis International Society, ASAS), (koji ne zadovoljava modifikovan New York kriterijum za AS), imaju pozitivan nalaz MRI (aktivno zapaljenje na MRI veoma ukazuje na sakrolitis povezan sa SpA) i/ili pozitivan hsCRP (definisan kao jako osjetljiv C-reaktivni protein [hsCRP] >3 mg/L), i aktivne simptome definisane sa ASDAS CRP koji je veći ili jednak 2,1, i koji su na skrining poseti dobijali 50 mg etanercepta (open-label) nedeljno plus stabilni pozadinski NSAID u optimalno tolerisanoj antiinflamatornoj dozi tokom 24 nedelje, u periodu 1. Od pacijenata se zahtevalo takođe da imaju neadekvatan odgovor i da su ušli u period 2 40-to nedeljne faze povlačenja gde je subjektima prekinuta terapija etanerceptom, ali su zadržali NSAID. Primarna mera efikasnosti je bila pojava regresije bolesti (definisana kao ASDAS nivo sedimentacije eritrocita (ESR) većeg ili jednakog sa 2,1) tokom 40 nedelja koje su pratile povlačenje etanercepta. Pacijentima koji su ušli u regresiju je ponovo uveden etanercept 50 mg nedeljno tokom 12 nedelja (period 3).

U periodu 2, proporcija pacijenata koji su imali  $\geq 1$  regresiju bolesti je povećana sa 22% (25/112) u nedelji 4 do 67% (77/115) u nedelji 40. Sveukupno, 75% (86/115) je to iskusilo u bilo kom trenutku vremena tokom 40 nedelja nakon ukidanja terapije lekom etanercept.

Ključni drugi cilj studije 2 je bio da proceni vreme do pojave regresije bolesti nakon ukidanja terapije etanerceptom i dodatno uporedi vreme do rasplamsavanja kod pacijenata iz studije 1 koji su zadovoljili kriterijume ulaska u fazu regresije studije 2 i nastavili sa terapijom etanerceptom.

Medijana vremena do regresije bolesti nakon ukidanja terapije etanerceptom je bilo 16 nedelja (95% CI: 13-24 nedelje). Manje od 25% pacijenata u studiji 1 kojima terapija nije povučena su iskusili regresiju bolesti tokom ekvivalentnih 40 nedelja kao u periodu 2 studije 2. Vreme do regresije je statistički bilo značajno kraće kod subjekata kod kojih je prekinuta terapija etanerceptom (studija 2) u poređenju sa subjektima koji su dobili kontinuiranu terapiju (studija 1),  $p < 0,0001$ .

Od 87 pacijenata koji su ušli u period 3 i koji su ponovo primali terapiju etanerceptom od 50 mg nedeljno tokom 12 nedelja, 62% (54/87) je ponovo uspeo da uđe u status inaktivne bolesti, sa 50% od njih koji su to uspeo tokom 5 nedelja (95% CI: 4-8 nedelja).

#### *Odrasli pacijenti sa plak psorijazom*

Preporučena je primena etanercepta kod pacijenata kako je definisano u odeljku 4.1. Pacijenti koji „nisu pokazali odgovor“ u ciljnoj populaciji definisani su kao oni sa nedovoljnim odgovorom (PASI < 50 ili PGA niži od dobrog) ili pogoršanjem bolesti za vreme terapije, a koji su lečeni adekvatnom dozom tokom dovoljno dugog perioda da postignu odgovor sa svakim od tri glavna raspoloživa sistemskih leka.

Efikasnost etanercepta u odnosu na druge sistemske terapije kod pacijenata sa umerenom do teškom psorijazom (koji su reagovali na druge sistemske terapije) nije bila procenjivana u studijama direktnog poređenja etanercepta sa drugim sistemskim terapijama. Umesto toga efikasnost i bezbednost primene etanercepta procenjivane su u četiri randomizovane, dvostruko-slepe, placebom kontrolisane studije. Primarni parametar praćenja u sve četiri studije bio je udeo pacijenata u svakoj ispitivanoj grupi koji su

postigli PASI (eng. *Psoriasis Area and Severity Index*) 75 (tj. najmanje 75% poboljšanja u Indeksu zahvaćene površine i težine psorijaze u odnosu na početak) u 12. nedelji.

Studija 1 je bila studija faze 2 u koju su uključeni pacijenti sa aktivnom, ali klinički stabilnom plak psorijazom koja zahvata  $\geq 10\%$  površine tela uzrasta  $\geq 18$  godina. Sto dvanaest (112) pacijenata bilo je randomizovano tako da su primili dozu od 25 mg etanercepta (n = 57) ili placebo (n = 55) dva puta nedeljno tokom 24 nedelje.

Studija 2 je vršila procenu 652 pacijenta sa hroničnom plak psorijazom koristeći iste kriterijume uključivanja kao u studiji 1, uz dodatak minimalne psorijatične površine i indeksa težine oboljenja (PASI) od 10 na skriningu. Etanercept je primenjen u dozama od 25 mg jednom nedeljno, 25 mg dva puta nedeljno ili 50 mg dva puta nedeljno tokom 6 uzastopnih meseci. Tokom prvih 12 nedelja dvostruko-slepog perioda lečenja pacijenti su primali placebo ili jednu od tri navedene doze etanercepta. Nakon 12 nedelja terapije pacijenti u placebo grupi su počinjali slepo lečenje etanerceptom (25 mg dva puta nedeljno), a pacijenti u aktivnoj grupi nastavili su terapiju do kraja 24. nedelje dozom na koju su od početka randomizovani.

Studija 3 je vršila procenu 583 pacijenta i imala je iste kriterijume uključivanja kao i studija 2. Pacijenti u ovoj studiji su primali etanercept u dozi od 25 mg ili 50 mg ili placebo dva puta nedeljno tokom 12 nedelja, a nakon toga su svi pacijenti u otvorenom delu ispitivanja primali 25 mg etanercepta dva puta nedeljno tokom dodatne 24 nedelje.

Studija 4 je vršila procenu 142 pacijenta i imala je slične kriterijume uključivanja kao i studije 2 i 3. Pacijenti u ovoj studiji primali su etanercept u dozi od 50 mg ili placebo jednom nedeljno tokom 12 nedelja i nakon toga su svi pacijenti u otvorenom delu ispitivanja primali etanercept u dozi od 50 mg jednom nedeljno tokom dodatnih 12 nedelja.

U studiji 1 grupa lečena etanerceptom imala je nakon 12. nedelje značajno veći udeo pacijenata sa odgovorom PASI 75 (30%) u poređenju sa placebo grupom (2%) ( $p < 0,0001$ ). Nakon 24. nedelje, 56% pacijenata u grupi lečenoj etanerceptom postiglo je PASI 75 u poređenju sa 5% u grupi na placebo. Ključni rezultati ispitivanja 2, 3 i 4 prikazani su u nastavku.

#### Odgovori pacijenata sa psorijazom u studijama 2, 3 i 4

	Studija 2				Studija 3				Studija 4			
	Placebo n=166 12. ned.	-----Etanercept-----				Placebo n=193 12. ned.	-----Etanercept-----		Placebo n=46 12.ned.	-----Etanercept----		
25 mg 2 x ned. n= 162 12. ned.		50 mg 2 x ned. n = 162 24. <sup>a</sup> ned.	25 mg 2 x ned. n = 164 12. ned.	50 mg 2 x ned. n = 164 24 <sup>a</sup> ned.	25 mg 2 x ned. n =196 12. ned.		50 mg 2 x ned. n =196 12. ned.	50 mg 1 x ned. n = 96 12.ned.		50 mg 1 x ned. n = 90 24. <sup>a</sup> ned.		
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 <sup>b</sup> , čist ili skoro čist	5	34*	39	49*	55	4	39*	57*	4	39*	64	

\* $p \leq 0,0001$  u poređenju sa placebo

a. Nisu rađena statistička poređenja sa placebo u 24. nedelji u studijama 2 i 4 s obzirom na to da je početna placebo grupa počela da prima etanercept 25 mg dva puta nedeljno ili 50 mg jednom nedeljno od 13. do 24. nedelje.

b. Dermatološka statička globalna procena (eng. *Dermatologist Static Global Assessment*, DSGA). Bez promena ili gotovo bez promena na koži definisano kao 0 ili 1 na skali od 0 do 5.

Među pacijentima sa plak psorijazom koji su primali etanercept zabeleženi su značajni odgovori u odnosu na placebo već za vreme prve posete (2. nedelje), a koji su se održali tokom 24 nedelje terapije.



U studiji 2 takođe je postojao period bez primene leka za vreme kojeg je, kod pacijenata sa postignutim PASI poboljšanjem od najmanje 50% u 24. nedelji, primena leka obustavljena. Pacijenti su bez terapije praćeni s obzirom na pojavu reaktivnog pogoršanja bolesti (eng. *rebound*) (PASI  $\geq$ 150% u odnosu na početni), kao i vreme do relapsa (definisano kao gubitak najmanje polovine poboljšanja postignutog između početka i 24. nedelje). U periodu bez primene leka simptomi psorijaze postupno su se vratili sa medijanom vremena do relapsa bolesti od 3 meseca. Nije primećeno ponovno napredovanje bolesti nakon prestanka terapije kao ni ozbiljni neželjeni događaji povezani sa psorijazom. Zabeleženi su dokazi koji podupiru korist ponovne primene etanercepta kod pacijenata koji su inicijalno odgovorili na terapiju.

U studiji 3 kod većine pacijenata (77%) koji su na početku randomizovani u grupu koja je dobijala etanercept u dozi od 50 mg dva puta nedeljno pa je njihova doza etanercepta snižena nakon 12. nedelje na 25 mg dva puta nedeljno odgovor PASI 75 održan je do kraja 36. nedelje. Kod pacijenata koji su primali 25 mg dva puta nedeljno tokom celog ispitivanja PASI 75 odgovor nastavio je da se poboljšava između 12. i 36. nedelje.

U studiji 4 grupa lečena etanerceptom imala je veći udeo pacijenata sa PASI 75 u 12. nedelji (38%) u poređenju sa grupom lečenom placebo (2%) ( $p < 0,0001$ ). Kod pacijenata koji su primali 50 mg jednom nedeljno tokom studije odgovor u odnosu na efikasnost nastavio je da se poboljšava sa 71% pacijenata koji su postigli PASI 75 u 24. nedelji.

U dugotrajnim (do 34 meseca) otvorenim studijama gde se etanercept primenjivao bez prekida klinički odgovori su se održali i bezbednost primene je bila uporediva sa studijama kraćeg trajanja.

Analiza podataka kliničkih ispitivanja nije otkrila nijednu osnovnu karakteristiku bolesti koja bi pomogla kliničarima u odabiru najprikladnijeg doziranja (intermitentnog ili kontinuiranog). U skladu sa tim, izbor intermitentne ili kontinuirane terapije treba da bude zasnovan na proceni lekara i individualnih potreba pacijenta.

#### *Antitela na etanercept*

Antitela na etanercept otkrivena su u serumu nekih ispitanika lečenih etanerceptom. Ova antitela nisu bila neutrališuća i prolaznog su karaktera. Izgleda da nema korelacije između razvoja antitela i kliničkog odgovora ili neželjenih dejstava.

#### Pedijatrijska populacija

##### *Pedijatrijski pacijenti sa juvenilnim idiopatskim artritismom*

Bezbednost i efikasnost etanercepta procenjivana je u dvodelnoj studiji kod 69-oro dece sa poliartrikalnim tipom juvenilnog idiopatskog artritisa koja su imala različite tipove početka juvenilnog idiopatskog artritisa (poliartritis, pauciartritis, sistemski nastup bolesti). U ispitivanje su uključena deca uzrasta od 4 do 17 godina sa umerenim do teškim aktivnim poliartrikalnim tipom juvenilnog idiopatskog artritisa refraktornim na metotreksat ili sa netolerancijom na metotreksat. Pacijenti su ostali na stabilnoj dozi jednog nesteroidnog antiinflamatornog leka i/ili prednizona ( $< 0,2$  mg/kg/na dan ili maksimalno 10 mg). U prvom delu ispitivanja svi pacijenti su primili 0,4 mg/kg (najviše 25 mg po dozi) etanercepta supkutano dva puta nedeljno. U drugom delu, pacijenti sa kliničkim odgovorom 90. dana randomizovani su da i dalje primaju etanercept ili placebo tokom četiri meseca i zatim je procenjeno napredovanje bolesti. Odgovori su mereni upotrebom ACR Pedi 30, definisanim kao  $\geq 30\%$  poboljšanje u najmanje tri od šest i  $\geq 30\%$  pogoršanje u ne više od jednom od šest osnovnih JRA kriterijuma koji uključuju broj aktivnih zglobova, ograničenje pokreta, opštu procenu lekara i pacijenta/roditelja, funkcionalnu procenu i sedimentaciju eritrocita. Napredovanje bolesti definisano je kao  $\geq 30\%$  pogoršanje u tri od šest osnovnih JRA kriterijuma i  $\geq 30\%$  poboljšanje u ne više od jednom od šest osnovnih JRA kriterijuma i minimalno dva aktivna zgloba.

U delu 1 studije, kod 51 od 69 (74%) pacijenata došlo je do ispoljavanja kliničkog odgovora i oni su prešli u deo 2. U delu 2, kod 6 od 25 (24%) pacijenata koji su ostali na terapiji etanerceptom ispoljilo se napredovanje bolesti u poređenju sa 20 od 26 pacijenata (77%) koji su primali placebo ( $p = 0,007$ ). Od početka dela 2, medijana vremena do javljanja napredovanja bila je  $\geq 116$  dana za pacijente koji su primili

etanercept i 28 dana za pacijente koji su primili placebo. Od svih pacijenata koji su pokazali klinički odgovor 90. dan i ušli u deo 2 studije, neki pacijenti, koji su ostali na etanerceptu, nastavili su sa poboljšanjem od 3. do 7. meseca, dok oni koji su primali placebo nisu pokazali poboljšanje.

U otvorenoj produženoj studiji bezbednosti primene 58 pedijatrijskih pacijenata iz studije navedene u prethodnom tekstu (uzrasta od 4 ili više godina u vreme uključanja) nastavilo je da prima etanercept do uzrasta od 10 godina. Stope ozbiljnih neželjenih događaja i ozbiljnih infekcija nisu se povećale prilikom dugotrajne izloženosti leku.

Dugotrajna bezbednost primene etanercepta kao monoterapije (n = 103), etanercepta u kombinaciji sa metotreksatom (n = 294) ili metotreksata kao monoterapije (n = 197) su procenjenivane u trajanju do 3 godine u registru od 594 dece uzrasta od 2 do 18 godina sa juvenilnim idiopatskim artritisom od kojih je 39 bilo uzrasta od 2 do 3 godine. Ukupno, infekcije su češće prijavljene kod pacijenata lečenih etanerceptom u odnosu na one lečene metotreksatom kao monoterapijom (3,8% u odnosu na 2%) i infekcije povezane sa primenom etanercepta bile su teže prirode.

U drugoj, otvorenoj jednosmernoj studiji, 60 pacijenata sa oligoartritisom produženog trajanja (15 pacijenata uzrasta od 2 do 4 godine, 23 pacijenta uzrasta od 5 do 11 godina i 22 pacijenta uzrasta od 12 do 17 godina), 38 pacijenata sa artritisom povezanim sa entezitisom (12 do 17 godina) i 29 pacijenata sa psorijaznim artritisom (12 do 17 godina) bilo je lečeno etanerceptom u dozi od 0,8 mg/kg (do najviše 50 mg po dozi) nedeljno tokom 12 nedelja. U svakom od podtipova JIA kod većine pacijenata su bili zadovoljeni ACR Pedi 30 kriterijumi i pokazalo se kliničko poboljšanje u sekundarnim parametrima praćenja kao što su broj bolnih zglobova i opšta procena lekara. Profil neželjenih dejstava je bio konzistentan sa uočenim u drugim JIA studijama.

Kod pacijenata sa juvenilnim idiopatskim artritisom nisu sprovedene studije efekata kontinuirane terapije etanerceptom kod pacijenata koji nisu odgovorili u roku od 3 meseca nakon početka terapije etanerceptom. Pored toga, nisu sprovedena ni studije kojima bi se procenili efekti prekida primene ili smanjenja preporučene doze etanercepta nakon dugotrajne primene kod pacijenata sa JIA.

#### *Pedijatrijski pacijenti sa plak psorijazom*

Efikasnost etanercepta procenjena je u dvostruko-slepoj, placebo kontrolisanoj, randomizovanoj studiji kod 211 pedijatrijskih pacijenata uzrasta od 4 do 17 godina sa umerenom do teškom plak psorijazom (prema definiciji sPGA skora  $\geq 3$ , uključujući  $\geq 10\%$  BSA i PASI  $\geq 12$ ). Pacijenti koji su odgovarali uslovima prethodno su primali fototerapiju ili sistemsku terapiju ili kod njih nije uspostavljena odgovarajuća kontrola pri primeni topikalne terapije.

Pacijenti su primali etanercept 0,8 mg/kg (do 50 mg) ili placebo jednom nedeljno tokom 12 nedelja. U 12. nedelji više pacijenata koji su randomizovani u grupu koja je dobijala etanercept imalo je pozitivni odgovor u odnosu na efikasnost (npr. PASI 75) od onih koji su randomizovani u grupu koja je dobijala placebo.

#### **Rezultati efikasnosti u pedijatrijskoj plak psorijazi u 12. nedelji**

	<b>Etanercept 0,8 mg/kg jednom nedeljno (N = 106)</b>	<b>Placebo (N = 105)</b>
PASI 75, n (%)	60 (57%) <sup>a</sup>	12 (11%)
PASI 50, n (%)	79 (75%) <sup>a</sup>	24 (23%)
sPGA „čist“ ili „minimalan“, n (%)	56 (53%) <sup>a</sup>	14 (13%)

Skraćenice: sPGA-statička opšta procena lekara

a.  $p < 0,0001$  u poređenju sa placebo

Nakon dvostruko-slepeg perioda terapije u trajanju od 12 nedelja svi pacijenti su dobijali etanercept 0,8 mg/kg (do 50 mg) jednom nedeljno u trajanju od dodatne 24 nedelje. Odgovori zabeleženi tokom otvorenog perioda bili su slični onima u dvostruko slepom periodu.

Tokom randomizovanog perioda prekida terapije, značajno veći broj pacijenata koji su ponovno randomizovani u grupu sa placebo ušlo je u recidiv bolesti (gubitak odgovora PASI 75) u poređenju sa pacijentima koji su ponovno randomizovani u grupu sa etanerceptom. Uz nastavak terapije odgovori su bili održani do 48 nedelja.

Dugotrajna bezbednost i efikasnost etanercepta pri dozi 0,8 mg/kg (do najviše 50 mg), jednom nedeljno, procenjivana je u jednoj otvorenoj, produženoj studiji u kojoj je učestvovao 181 pedijatrijski ispitanik sa plak psorijazom u trajanju do 2 godine posle 48-nedeljne studije koja je opisana iznad. Dugoročno iskustvo sa etanerceptom bilo je uglavnom uporedivo sa originalnom studijom u trajanju od 48 nedelja i nije otkrilo nijednu novu činjenicu o bezbednosti primene.

## 5.2. Farmakokinetički podaci

Serumske vrednosti etanercepta su određivane ELISA (eng. *Enzyme-Linked Immunosorbent assay*) metodom, pomoću koje se uz dato jedinjenje mogu detektovati i ELISA-reaktivni proizvodi degradacije.

### Resorpcija

Etanercept se sporo resorbuje sa mesta gde je data supkutana injekcija, dostižući maksimalnu koncentraciju u roku od približno 48 sati nakon primene pojedinačne doze. Apsolutna bioraspoloživost je 76%. Sa doziranjem od dva puta nedeljno pretpostavlja se da su koncentracije u stanju dinamičke ravnoteže ("steady state") dva puta više od koncentracija posle pojedinačnih doza. Nakon pojedinačne supkutane doze od 25 mg etanercepta, srednja vrednost maksimalne serumske koncentracije izmerene kod zdravih dobrovoljaca je  $1,65 \pm 0,66$  mikrogram/mL, a površina ispod krive (PIK) je  $235 \pm 96,6$  mikrogram•h/mL.

Profili prosečne koncentracije u serumu u stanju dinamičke ravnoteže kod pacijenata lečenih zbog RA kod primene etanercepta u dozi od 50 mg jednom nedeljno ( $n = 21$ ) naspram primene etanercepta u dozi od 25 mg dva puta nedeljno ( $n = 16$ ) iznosili su  $C_{max}$  od 2,4 mg/l naspram 2,6 mg/l,  $C_{min}$  od 1,2 mg/l naspram 1,4 mg/l, a delimični PIK od 297 mgh/l naspram 316 mgh/l. U otvorenoj, unakrsnoj studiji dva načina lečenja gde je primenjena pojedinačna doza leka na zdravim dobrovoljcima ustanovilo se da je etanercept primenjen kao pojedinačna injekcija od 50 mg/mL bioekvivalentan primeni u vidu dve uzastopne injekcije od 25 mg/mL.

U populacionoj farmakokinetičkoj analizi kod pacijenata sa ankilozirajućim spondilitisom PIK etanercepta u stanju dinamičke ravnoteže iznosio je 466 mikrograma•h/mL za etanercept od 50 mg jednom nedeljno ( $N = 154$ ) i 474 mikrograma•h/mL za etanercept od 25 mg dva puta nedeljno ( $N = 148$ ).

### Distribucija

Vremenska zavisnost koncentracije etanercepta može se opisati bieksponecijalnom krivom. Centralni volumen distribucije etanercepta je 7,6 L, dok je volumen distribucije u stanju dinamičke ravnoteže 10,4 L.

### Eliminacija

Etanercept se sporo eliminiše iz organizma. Poluvreme eliminacije je dugo, približno 70 sati. Kod pacijenata sa reumatoidnim artritismom klirens iznosi oko 0,066 L/h, što je nešto niže od vrednosti 0,11 L/h zabeležene kod zdravih dobrovoljaca. Pored toga, farmakokinetika etanercepta je slična kod pacijenata sa reumatoidnim artritismom, ankilozirajućim spondilitisom i plak psorijazom.

Nema vidljive razlike u farmakokinetici između muškaraca i žena.

### Linearnost

Proporcionalnost doze nije bila formalno procenjivana, ali nema očigledne saturacije klirensa u postojećem opsegu doziranja.

## Posebne populacije

### *Oštećenje funkcije bubrega*

Iako nakon primene radioizotopom označenog etanercepta pacijentima i dobrovoljcima postoji eliminacija radioaktivnosti u mokraći, nisu bile uočene povećane koncentracije etanercepta kod pacijenata sa akutnom insuficijencijom bubrega. Prisustvo oštećenja funkcije bubrega ne treba da zahteva promene u doziranju.

### *Oštećenje funkcije jetre*

Povećane koncentracije etanercepta nisu bile uočene kod pacijenata sa akutnom insuficijencijom jetre. Prisustvo oštećenja funkcije jetre ne zahteva promene u doziranju.

### *Starije osobe*

Uticao starosnog doba je ispitivan populacijskim farmakokinetičkim analizama serumskih koncentracija etanercepta. Izračunati klirens i volumen kod pacijenata starosti od 65 do 87 godina bili su slični kao oni kod pacijenata mlađih od 65 godina.

## Pedijatrijska populacija

### *Pedijatrijski pacijenti sa juvenilnim idiopatskim artritismom*

U ispitivanju etanercepta kod pacijenata sa juvenilnim idiopatskim artritismom 69 pacijenata (uzrasta od 4 do 17 godina) primalo je 0,4 mg etanercepta/kg dva puta nedeljno tokom 3 meseca. Profili serumskih koncentracija bili su slični onima zabeleženim kod odraslih pacijenata sa reumatoidnim artritismom. Najmlađa deca (uzrasta 4 godine) imala su smanjeni klirens (povećan klirens kada je normalizovan prema telesnoj masi) u poređenju sa starijom decom (uzrasta od 12 godina) i odraslima. Simulacijom doziranja zaključeno je da će starija deca (uzrasta od 10 do 17 godina) imati koncentracije leka u serumu slične koncentracijama kod odraslih, dok će kod mlađe dece koncentracije biti znatno niže.

### *Pedijatrijski pacijenti sa plak psorijazom*

Pedijatrijski pacijenti sa plak psorijazom (uzrasta od 4 do 17 godina) dobijali su 0,8 mg/kg (do maksimalne doze od 50 mg nedeljno) etanercepta jednom nedeljno u trajanju do 48 nedelja. Prosečne najniže koncentracije u serumu u stanju dinamičke ravnoteže kretale su se od 1,6 do 2,1 mikrograma/mL u 12, 24. i 48. nedelji. Te prosečne koncentracije kod pedijatrijskih pacijenata sa plak psorijazom bile su slične koncentracijama zabeleženim kod pacijenata sa juvenilnim idiopatskim artritismom (lečenih sa 0,4 mg/kg etanercepta dva puta nedeljno, do maksimalne doze od 50 mg nedeljno). Te prosečne koncentracije bile su slične onima zabeleženim kod odraslih pacijenata sa plak psorijazom lečenih sa 25 mg etanercepta dva puta nedeljno.

## **5.3. Preklinički podaci o bezbednosti leka**

U toksikološkim studijama etanercepta nije zabeležena toksičnost koja bi ograničavala dozu, kao ni toksičnost prema ciljnom organu. Prema nizu učinjenih *in vitro* i *in vivo* ispitivanja smatra se da etanercept nije genotoksičan. Studije kancerogenosti, kao i uobičajena procena uticaja na plodnost i postnatalnu toksičnost, nisu sprovedena sa etanerceptom zbog pojave neutrališućih antitela kod glodara.

Etanercept nije uzrokovao smrtnost ni vidljive znakove toksičnosti kod miševa i pacova nakon jednokratne supkutane doze od 2000 mg/kg, kao ni nakon jednokratne intravenske doze od 1000 mg/kg. Etanercept nije izazivao dozno-ograničavajuću toksičnost niti toksične efekte na nekom ciljnom organu prilikom primene kod *cinomolgus* majmuna nakon supkutane primene dva puta nedeljno tokom 4 do 26 uzastopnih nedelja u dozi (15 mg/kg) koja je rezultovala PIK serumskim koncentracijama leka koje su bile više nego 27 puta veće od onih kod ljudi pri preporučenoj dozi od 25 mg.

## **6. FARMACEUTSKI PODACI**

## 6.1. Lista pomoćnih supstanci

Limunska kiselina, bezvodna  
Natrijum - citrat, dihidrat  
Natrijum - hlorid  
Saharoza  
L-lizin - hidrohlorid  
Natrijum - hidroksid (za podešavanje pH)  
Hlorovodonična kiselina (za podešavanje pH)  
Voda za injekcije

## 6.2. Inkompatibilnost

Zbog nedostatka studija kompatibilnosti, ovaj lek se ne sme mešati sa drugim lekovima.

## 6.3. Rok upotrebe

30 meseci

## 6.4. Posebne mere opreza pri čuvanju

Čuvati u frižideru (na temperaturi od 2°C do 8°C).

Ne zamrzavati.

Napunjene injekcione penove čuvati u originalnom pakovanju, radi zaštite od svetlosti.

Nakon što izvadite pen iz frižidera, **pričekajte približno 15-30 minuta kako bi rastvor leka Erelzi u penu postigao sobnu temperaturu.** Nemojte ga zagrevati ni na koji drugi način. Nakon toga se preporučuje da se lek odmah primeni.

Lek Erelzi se može čuvati na temperaturama do najviše 25°C jednokratno do najduže četiri nedelje; nakon toga se ne sme vratiti u frižider. Lek Erelzi treba odbaciti ako se ne upotrebi u roku od četiri nedelje nakon što je izvađen iz frižidera.

## 6.5. Priroda i sadržaj pakovanja i posebne opreme za upotrebu, primenu ili implantaciju leka

Unutrašnje pakovanje je napunjen injekcioni špric za jednokratnu upotrebu uložen u pen trouglastog oblika sa providnim prozorčićem i nalepnicom (SensReady pen). Špric unutar pena izrađen je od providnog stakla (tip I) sa iglom od nerđajućeg čelika, veličine igle 27 G i 1,27 cm, sa unutrašnjim gumenim poklopcem igle, u kome se nalazi 1,0 mL rastvora.

Spoljašnje pakovanje je složiva kartonska kutija koja sadrži 4 napunjena injekciona pena od 50 mg i Uputstvo za lek.

## 6.6. Posebne mere opreza pri odlaganju materijala koji treba odbaciti nakon primene leka (i druga uputstva za rukovanje lekom)

Pre davanja injekcije, treba omogućiti da lek Erelzi u napunjenom injekcionom penu za jednokratnu upotrebu postigne sobnu temperaturu (približno 15 do 30 minuta). Poklopac igle se ne sme ukloniti dok se čeka da napunjen injekcioni pen postigne sobnu temperaturu. Kada se pogleda kroz prozor za posmatranje, rastvor bi trebalo da bude bistar do blago opalescentan, bezbojan do blago žućkast i može da sadrži male providne ili bele čestice proteina.

Detaljna uputstva za primenu nalaze se u Uputstvu za lek u odeljku 7 „Uputstvo za upotrebu pena SensReady sa lekom Erelzi“.

Svu neiskorišćenu količinu leka ili otpadnog materijala nakon njegove upotrebe treba ukloniti, u skladu sa važećim propisima.

## **7. NOSILAC DOZVOLE**

PREDSTAVNIŠTVO SANDOZ PHARMACEUTICALS D.D. BEOGRAD  
Kneginje Zorke 2, Beograd

## **8. BROJ DOZVOLE ZA STAVLJANJE LEKA U PROMET**

515-01-03032-20-001

## **9. DATUM PRVE DOZVOLE I DATUM OBNOVE DOZVOLE ZA STAVLJANJE LEKA U PROMET**

31.01.2022.

## **10. DATUM REVIZIJE TEKSTA**

Januar, 2022.

Napomena: Ovaj Sažetak karakteristika leka je korigovano u skladu sa Rešenjem o ispravci broj: 515-14-00043-2022-8-002 od 14.04.2022.

Napomena: Ovaj Sažetak karakteristika leka je korigovano u skladu sa Rešenjem o ispravci broj: 515-14-00177-2022-8-002 od 11.01.2023.