

до реєстраційного посвідчення  
№ УА/19179/02/01 від 22.06.2022  
~ 1089

118

**Ерелзі [Erelzi®] 25 мг**  
**Ерелзі® [Erelzi®] 50 мг**  
етанерцепт

розчин для ін'єкцій у попередньо наповненому шприці  
**САНДОЗ** Підрозділ Групи Новартіс

### Інструкція: інформація для користувача

**Ерелзі [Erelzi®] 25 мг** розчин для ін'єкцій у попередньо наповненому шприці  
**Ерелзі [Erelzi®] 50 мг** розчин для ін'єкцій у попередньо наповненому шприці  
етанерцепт **САНДОЗ** Підрозділ Групи Новартіс

Лікарський засіб підлягає додатковому моніторингу. Це дозволить швидко ідентифікацію нової інформації щодо безпеки. Ви можете зробити свій внесок шляхом повідомлення про будь-які побічні реакції, виявлені під час застосування цього лікарського засобу. Див. кінець розділу 4 щодо інформації про те, яким чином повідомити про побічні реакції.

**Уважно прочитайте (з обох сторін) цю інструкцію, перш ніж почати приймати даний лікарський засіб, оскільки вона містить важливу для Вас інформацію.**

- Зберігайте цю інструкцію. Можливо, Вам доведеться прочитати її ще раз.
- Лікар надасть Вам Пам'ятку для пацієнта, яка містить важливу інформацію щодо безпеки, з якою слід ознайомитися перед початком і під час лікування препаратом Ерелзі.
- Якщо Ви маєте будь-які сумніви, зверніться до лікаря, фармацевта або до медичного персоналу.
- Цей лікарський засіб було призначено лише Вам або Вашій дитині. Не передавайте його іншим особам, навіть якщо симптоми їх хвороби є такими ж, як і у Вас або Вашої дитини, оскільки це може зашкодити їм.
- Якщо у Вас виникнуть будь-які побічні ефекти, в тому числі не перераховані в цій інструкції, зверніться до лікаря або фармацевта. Див. розділ 4.

### Зміст цієї інструкції

1. Що таке Ерелзі і для чого він застосовується?
2. Що Вам потрібно знати, перш ніж почати застосовувати Ерелзі?
3. Як застосовувати Ерелзі?
4. Можливі побічні ефекти
5. Як зберігати Ерелзі?
6. Вміст упаковки та інша інформація
7. Інструкція щодо застосування попередньо наповненого шприца Ерелзі (див. на зворотній стороні)



### 1. Що таке Ерелзі і для чого він застосовується?

Ерелзі є лікарським засобом, отриманим з двох білків людини. Він блокує активність іншого білка, який викликає запалення в організмі. Ерелзі зменшує запалення, пов'язане з деякими хворобами.

У дорослих (віком старше 18 років) препарат Ерелзі можна застосовувати для лікування **ревматоїдного артриту** помірного та важкого ступеня тяжкості, **псоріатичного артриту**, важкого **осьового спондилоартриту** в тому числі

КОРНОВСЬКА А.В.



**анкілозуючого спондиліту** (хвороби Бехтерева), та **псоріазу** помірної або важкої форми - у будь-якому випадку зазвичай тоді, коли інші широко використовувані методи лікування неефективні або не підходять Вам.

При ревматоїдному **артриті** препарат Ерелзі зазвичай використовується в поєднанні з метотрексатом, хоча його можна також застосовувати окремо, якщо лікування метотрексатом Вам не підходить. Незалежно від того, застосовується він окремо або в поєднанні з метотрексатом, препарат Ерелзі може уповільнити пошкодження суглобів, викликане ревматоїдним артритом, та покращити здатність виконувати звичайну повсякденну діяльність.

У пацієнтів з **псоріатичним артритом** з множинним ураженням суглобів Ерелзі може покращити здатність виконувати повсякденну діяльність.

У пацієнтів з **болючими або набряклими множинними симетричними суглобами** (наприклад, кисті, зап'ястя та ступні) Ерелзі може уповільнити структурні пошкодження цих суглобів, заподіяні хворобою.

Ерелзі також призначається для лікування наступних патологічних станів у дітей та підлітків:

- Для цих типів ювенільного ідіопатичного артриту, коли лікування метотрексатом не дало достатньо хорошого результату або є недоцільним:
  - Поліартрит (з позитивним чи негативним ревматоїдним фактором) та поширений олігоартрит у пацієнтів віком від 2 років з масою тіла більше 62,5 кг.
  - Псоріатичний артрит у пацієнтів віком від 12 років з масою тіла більше 62,5 кг.
- Для артриту, пов'язаного з ентезитом, у пацієнтів віком від 12 років з масою тіла більше 62,5 кг, коли інші широко використовувані методи лікування були недостатньо ефективними або не підходять.
- Псоріаз важкої форми у пацієнтів віком від 6 років з масою тіла більше 62,5 кг, у яких спостерігалася недостатня ефективність (або непереносимість) фототерапії або іншої системної терапії.

## 2. Що Вам потрібно знати, перш ніж почати застосовувати Ерелзі?

### Не застосовуйте Ерелзі:

- Якщо у Вас або Вашої дитини **алергія на етанерцепт** або на будь-які інші компоненти препарату **Ерелзі** (перераховані в розділі 6). Якщо у Вас або Вашої дитини виникнуть алергічні реакції, зокрема, скутість у грудях, утруднене дихання, запаморочення або шкірний висип, слід припинити ін'єкції препарату Ерелзі та негайно звернутися до лікаря.
- Якщо у Вас або Вашої дитини є або існує ризик розвитку **важкої інфекції крові**, яка називається сепсис. Якщо у Вас є сумніви, зверніться до лікаря.
- Якщо у Вас або Вашої дитини є **інфекція будь-якого типу**. Якщо у Вас є сумніви, проконсультуйтеся зі своїм лікарем.

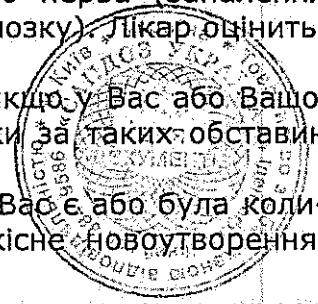
### Попередження та запобіжні заходи

Проконсультуйтеся зі своїм лікарем, перш ніж застосовувати препарат Ерелзі.

- **Алергічні реакції:** Якщо у Вас або Вашої дитини виникають алергічні реакції, такі як стиснення в грудях, утруднене дихання, запаморочення або шкірний висип, слід припинити ін'єкції препарату Ерелзі та негайно звернутися до лікаря.



- **Інфекції/хірургічні операції:** Якщо у Вас або Вашої дитини з'явилася нова інфекція або має бути проведено будь-яке серйозне хірургічне втручання, Ваш лікар повинен контролювати лікування препаратом Ерелзі.
- **Інфекції/діабет:** Повідомте свого лікаря, якщо у Вас або Вашої дитини в анамнезі є інфекції, які періодично повторюються, діабет або інші стани, які збільшують ризик інфекцій.
- **Інфекції/моніторинг:** Повідомте свого лікаря про будь-які нещодавні подорожі за межі Європи. Якщо у Вас або Вашої дитини з'являться симптоми інфекції, такі як лихоманка, озноб або кашель, негайно повідомте свого лікаря. Лікар може прийняти рішення, чи продовжувати спостереження за Вами чи Вашою дитиною на предмет наявності інфекцій після того, як Вами або дитиною було припинено застосування препарату Ерелзі.
- **Туберкульоз:** Оскільки повідомлялося про випадки туберкульозу у пацієнтів, які лікувалися препаратом Ерелзі, лікар обстежить Вас на наявність ознак і симптомів туберкульозу, перш ніж почати лікування препаратом Ерелзі. Це може включати ретельне вивчення Вашої історії хвороби, рентген грудної клітини та туберкулінову пробу. Результати цих аналізів повинні бути внесені в Пам'ятку для пацієнта. Дуже важливо повідомити свого лікаря, якщо Ви або Ваша дитина коли-небудь хворіли на туберкульоз або якщо Ви тісно контактували з хворим на туберкульоз. Якщо під час або після лікування з'являться симптоми туберкульозу (такі як постійний кашель, втрата ваги, слабкість, легка лихоманка) або будь-якої іншої інфекції, негайно повідомте про це лікаря.
- **Гепатит В:** Інформуйте свого лікаря, якщо Ви або Ваша дитина хворієте чи хворіли на гепатит В. Перш ніж Ви або Ваша дитина почнете лікування препаратом Ерелзі, лікар повинен провести тест на наявність гепатиту В. Лікування препаратом Ерелзі може спричинити реактивацію гепатиту В у пацієнтів з попередньою інфекцією вірусом гепатиту В. У цьому випадку слід припинити застосування препарату Ерелзі.
- **Гепатит С:** Повідомте свого лікаря, якщо Ви або Ваша дитина хворієте на гепатит С. Лікар може вважати доцільним контроль за лікуванням препаратом Ерелзі, якщо інфекція розвиватиметься.
- **Порушення з боку крові:** Негайно зверніться за медичною допомогою, якщо у Вас або Вашої дитини є якісь ознаки або симптоми, такі як стійка лихоманка, біль у горлі, синці, кровотеча або блідість. Ці симптоми можуть свідчити про наявність потенційно небезпечних для життя порушень з боку крові, що можуть вимагати припинення лікування препаратом Ерелзі.
- **Порушення з боку нервової системи та очей:** Повідомте свого лікаря, якщо у Вас або Вашої дитини розсіяний склероз, неврит зорового нерва (запалення зорових нервів) або поперечний мієліт (запалення спинного мозку). Лікар оцінить, чи є доцільним лікування препаратом Ерелзі.
- **Застійна серцева недостатність:** Повідомте свого лікаря, якщо у Вас або Вашої дитини в анамнезі є застійна серцева недостатність, оскільки за таких обставин препарат Ерелзі слід застосовувати з обережністю.



**Злоякісні новоутворення:** Повідомте свого лікаря, якщо у Вас є або була коли-небудь лімфома (тип раку крові) або будь-яке інше злоякісне новоутворення, перш ніж застосовувати препарат Ерелзі.

У пацієнтів з довготривалим ревматоїдним артритом важкого ступеня тяжкості ризик розвитку лімфоми може бути вище середнього. Діти та дорослі, які застосовують препарат Ерелзі, можуть мати підвищений ризик розвитку лімфоми або іншого злоякісного новоутворення.

У деяких дітей та підлітків, які проходили лікування препаратом Ерелзі або іншими лікарськими засобами, що діють подібно до Ерелзі, розвинулися злоякісні новоутворення, в тому числі незвичайного типу, іноді зі смертельним результатом. У деяких пацієнтів, які отримували Ерелзі, розвинувся рак шкіри. Повідомте свого лікаря, якщо у Вас або Вашої дитини з'явилися будь-які зміни у зовнішньому вигляді шкіри або новоутворення на шкірі.

КОРНОВСЬКА А.В. 



- **Вітряна віспа:** Повідомте свого лікаря, якщо Ви або Ваша дитина заразилися під час застосування препарату Ерелзі вітряною віспою. Ваш лікар оцінить, чи є доцільним профілактичне лікування вітряної віспи.
- **Зловживання алкоголем:** Ерелзі не слід застосовувати для лікування гепатиту, пов'язаного із зловживанням алкоголем. Повідомте свого лікаря, якщо Ви або Ваша дитина маєте в анамнезі зловживання алкоголем.
- **Гранулематоз Вегенера:** Ерелзі не рекомендується для лікування гранулематозу Вегенера, рідкісного запального захворювання. Якщо Ви або Ваша дитина хворієте на гранулематоз Вегенера, зверніться до лікаря.
- **Антидіабетичні лікарські засоби:** Повідомте свого лікаря, якщо Ви або Ваша дитина хворієте на діабет або якщо Ви приймаєте антидіабетичні лікарські засоби. Ваш лікар може оцінити, чи потрібно Вам або Вашій дитині приймати менше ліків від діабету під час застосування препарату Ерелзі.

### Діти та підлітки

Застосування препарату Ерелзі не рекомендується дітям і підліткам з масою тіла менше 62,5 кг.

- **Щеплення:** Рекомендується, щоб дітям перед початком лікування препаратом Ерелзі були зроблені всі необхідні щеплення. Деякі вакцини, зокрема, оральну поліомієлітну вакцину, не слід застосовувати під час лікування препаратом Ерелзі. Проконсультуйтеся зі своїм лікарем перед тим, як Ви або Ваша дитина отримаєте будь-яку вакцину.
- **Запальні захворювання кишечника (ЗЗК):** Спостерігалися випадки запального захворювання кишечника у пацієнтів з ювенільним ідіопатичним артритом (ЮІА), які отримували лікування препаратом Ерелзі. Повідомте свого лікаря, якщо у Вашої дитини спостерігаються спазми та біль у животі, діарея, втрата ваги або кров в калі.

Як правило, препарат Ерелзі не слід застосовувати дітям з поліартритом або поширеним олігоартритом віком до 2 років або з масою тіла менше 62,5 кг, або дітям з ентезит-асоційованим артритом чи псоріатичним артритом віком до 12 років або з масою тіла менше 62,5 кг, або дітям з псоріазом віком до 6 років або з масою тіла менше 62,5 кг.

### Інші лікарські засоби та Ерелзі

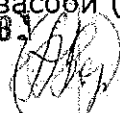
Повідомте свого лікаря або фармацевта, якщо Ви або Ваша дитина приймає, нещодавно приймали або могли б приймати будь які інші ліки (включаючи анакінру, абатацепт або сульфасалазин), в тому числі ліки, які відпускаються без рецепта.

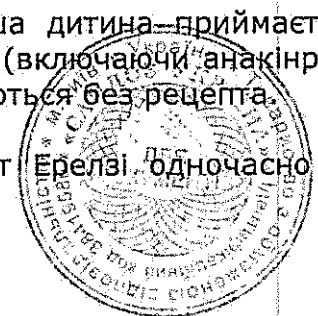
Ви або Ваша дитина **не повинні застосовувати** препарат Ерелзі одночасно з діючою речовиною анакінра або абатацепт.

### Вагітність та годування груддю

Ерелзі може бути застосований під час вагітності лише тоді, коли в цьому дійсно є потреба. Якщо Ви вагітні або вважаєте, що вагітні, або плануєте народження дитини, зверніться за порадою до лікаря.

Якщо Ви отримували Ерелзі під час вагітності, у новонародженої дитини може бути підвищений ризик інфікування. Крім того, під час проведення одного дослідження було встановлено, що у матерів, які отримували етанерцепт під час вагітності, спостерігалось більше вроджених вад розвитку у новонароджених, ніж у матерів, які не отримували етанерцепт або інші подібні лікарські засоби (антагоністи TNF), однак

КОРНОВСЬКА А.В. 



серед повідомлених вроджених вад не виявлено конкретної типології. Інше дослідження не виявило жодного збільшення ризику вроджених вад у новонароджених, матері яких отримували Ерелзі під час вагітності. Ваш лікар допоможе Вам оцінити, чи перевищує користь від лікування потенційний ризик для Вашої дитини. Важливо повідомити педіатрів новонародженої дитини та інших лікарів-спеціалістів про отримання під час вагітності препарату Ерелзі перед тим, як новонародженій дитині буде зроблено будь-яке щеплення (докладнішу інформацію див. у розділі 2 «Щеплення»).

Жінкам, які отримують препарат Ерелзі, не слід годувати груддю, оскільки Ерелзі проникає у грудне молоко.

**Керування автотранспортом та робота з іншими механізмами**

Не очікується, що застосування препарату Ерелзі може впливати на здатність керувати автотранспортними засобами або працювати з механізмами.

**Ерелзі містить натрій**

Цей препарат містить менше 1 ммоль (23 мг) натрію на дозу 25 мг або 50 мг, тобто він практично "без натрію".

**3. Як застосовувати Ерелзі?**

Завжди застосовуйте цей препарат відповідно до вказівок Вашого лікаря. Якщо Ви маєте сумніви, проконсультуйтеся з лікарем або фармацевтом.

Якщо Вам здається, що ефект препарату Ерелзі занадто сильний або занадто слабкий, зверніться до лікаря або фармацевта.

Препарат Ерелзі випускається у дозах 25 мг та 50 мг.

**Застосування у дорослих пацієнтів (віком від 18 років)**

Ревматоїдний артрит, псоріатичний артрит та осьовий спондилоартрит, включаючи анкілозуючий спондиліт

Звичайна доза становить 25 мг двічі на тиждень або 50 мг один раз на тиждень, яка отримується шляхом підшкірної ін'єкції. У будь-якому випадку, лікар може призначити іншу частоту введення препарату Ерелзі.


Бляшковий псоріаз

Звичайна доза становить 25 мг двічі на тиждень або 50 мг один раз на тиждень.

Як альтернативний варіант може бути призначена доза 50 мг двічі на тиждень протягом 12 тижнів, потім доза 25 мг двічі на тиждень або доза 50 мг один раз на тиждень.

Лікар прийме рішення, протягом якого часу Ви повинні отримувати препарат Ерелзі та чи необхідне, залежно від Вашої реакції, нове лікування. Якщо через 12 тижнів отримання препарату Ерелзі не спостерігатиметься позитивний ефект на Ваше захворювання, лікар може порадишити Вам припинити лікування.

**Застосування у дітей та підлітків**

КОРНОВСЬКА А.В. 



Доза та частота застосування, що підходять для дитини або підлітка, залежатимуть від маси тіла та захворювання. Лікар підбере правильну дозу для Вашої дитини та призначить відповідну дозу етанерцепту. Педіатричні пацієнти з масою тіла більше 62,5 кг можуть отримувати дозу 25 мг двічі на тиждень або 50 мг один раз на тиждень та можуть використовувати попередньо наповнений шприц або попередньо наповнену шприц-ручку з фіксованими дозами.

Доступні інші препарати на основі етанерцепту з відповідним дозуванням для дітей.

У пацієнтів з поліартритом або поширеним олігоартритом віком від 2 років з масою тіла більше 62,5 кг, або у пацієнтів з ентезит-асоційованим артритом чи псоріатичним артритом віком від 12 років з масою тіла більше 62,5 кг звичайна доза становить 25 мг двічі на тиждень або 50 мг один раз на тиждень.

У пацієнтів з псоріазом віком від 6 років з масою тіла більше 62,5 кг звичайна доза становить 50 мг, яку слід застосовувати один раз на тиждень. Якщо Ерелзі не має позитивного ефекту на стан Вашої дитини після 12 тижнів застосування, лікар може порадити Вам припинити лікування цим препаратом.

Ваш лікар надасть Вам детальну інформацію, як підготувати та виміряти відповідну дозу.

**Спосіб і шлях введення препарату**

Препарат Ерелзі вводиться шляхом ін'єкції під шкіру (підшкірна ін'єкція).

Ерелзі можна приймати з їжею чи напоями або окремо.

**Детальна інструкція щодо введення препарату Ерелзі наведена в розділі 7 "Інструкція щодо застосування попередньо наповненого шприца Ерелзі".**

Не змішуйте розчин Ерелзі з іншими лікарськими засобами.

Щоб Вам було легше запам'ятати, рекомендується записати у записній книжці в який день (дні) тижня слід застосовувати препарат Ерелзі.

**Якщо Ви отримали більшу дозу препарату Ерелзі, ніж повинні**


Якщо Ви отримали більшу дозу препарату Ерелзі, ніж повинні (введення занадто великої дози за один раз або занадто часте введення), **негайно проконсультуйтеся з лікарем або фармацевтом.** Завжди зберігайте картонну упаковку препарату, навіть якщо вона порожня.

**Якщо Ви забули зробити ін'єкцію Ерелзі**

Якщо Ви забули ввести дозу, необхідно зробити ін'єкцію препарат **відразу ж**, як тільки Ви про це згадали, якщо наступна доза не призначена на наступний день, в іншому випадку слід пропустити забуту ін'єкцію. Потім продовжуйте введення препарату у визначений день (визначені дні). Якщо Ви згадали про забуту дозу в день, коли передбачено отримання наступної дози, не приймайте подвійну дозу (дві дози в один день), щоб компенсувати пропущену дозу.

**Якщо Ви припините лікування препаратом Ерелзі**

Після припинення лікування симптоми захворювання можуть повернутися.

КОРНОВСЬКА А.В. 



Якщо у Вас виникнуть будь-які сумніви щодо застосування цього лікарського засобу, зверніться до лікаря або фармацевта.

#### 4. Можливі побічні ефекти

Як і всі лікарські засоби, цей препарат може викликати побічні ефекти, хоча виникають вони не у всіх.

##### Алергічні реакції

Якщо виникає будь-який з перерахованих нижче побічних ефектів, не робіть більше ін'єкції препарату Ерелзі. **Негайно повідомте свого лікаря або зверніться до відділення невідкладної допомоги найближчої лікарні.**

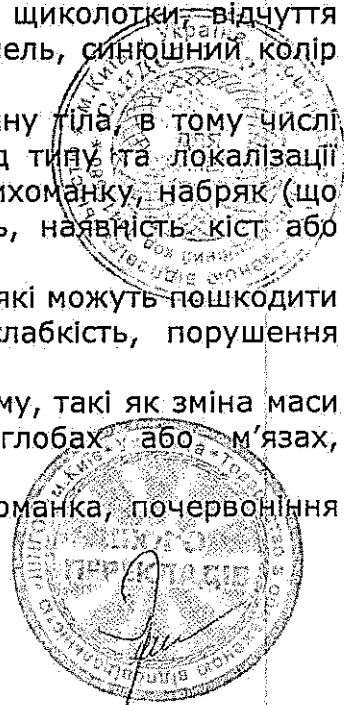
- Утруднення ковтання або дихання;
- набряк обличчя, горла, рук або ніг;
- Відчуття нервозності або тривоги, серцебиття, раптове почервоніння шкіри та/або відчуття жару;
- Важкі шкірні висипи, свербіж, кропив'янка (з червоними або світлими піднятими ділянками шкіри, часто сверблячими).

Важкі алергічні реакції зустрічаються рідко. Однак будь-який із зазначених вище симптомів може свідчити про алергічну реакцію на препарат Ерелзі; тому необхідно негайно звернутися за медичною допомогою.

##### Важкі побічні реакції

Якщо Ви помітили будь-які з наведених нижче ознак, Вам або Вашій дитині може знадобитися невідкладна медична допомога.

- Симптоми серйозних інфекцій, такі як висока температура, яка може супроводжуватися кашлем, задишкою, ознобом, слабкістю або гарячою, червоною, чутливою ділянкою на шкірі або суглобах.
- Симптоми порушень з боку крові, такі як кровотеча, синці або блідість.
- Симптоми порушень з боку нервів, такі як оніміння або формікація (відчуття повзання мурашок по тілу), порушення зору, біль в очах або поява слабкості в руці чи нозі.
- Симптоми серцевої недостатності або загострення серцевої недостатності, такі як втома або задишка під час фізичної активності, набряклі щиколотки, відчуття припухлості шиї або здуття живота, задишка вночі або кашель, синюшний колір нігтів або губ.
- Симптоми пухлин: пухлини можуть вражати будь-яку частину тіла, в тому числі шкіру та кров, при цьому можливі симптоми залежать від типу та локалізації пухлини. Ці симптоми можуть включати втрату маси тіла, лихоманку, набряк (що супроводжується болем або без нього), постійний кашель, наявність кіст або наростів на шкірі.
- Симптоми аутоімунних реакцій (коли утворюються антитіла, які можуть пошкодити нормальні тканини організму), такі як біль, свербіж, слабкість, порушення дихання, мислення, чутливості чи зору.
- Симптоми звичайного вовчака або вовчакоподібного синдрому, такі як зміна маси тіла, стійкий шкірний висип, лихоманка, біль у суглобах або м'язах, стомлюваність.
- Симптоми запалення кровоносних судин, такі як біль, лихоманка, почервоніння або відчуття жару на шкірі, свербіж.



Ці побічні ефекти є рідкісними або не є поширеними, однак супроводжуються важкими станами (деякі з них у рідких випадках можуть призвести до смерті). У разі виникнення цих симптомів негайно повідомте свого лікаря або зверніться до відділення невідкладної допомоги найближчої лікарні.

Нижче наведені відомі побічні ефекти препарату Ерелзі, які згруповані у порядку зменшення частоти виникнення:

- **Дуже поширені** (можуть з'являтися більше ніж у 1 із 10 осіб):  
Інфекції (включаючи застуду, синусит, бронхіт, інфекції сечовивідних шляхів та інфекції шкіри); реакції в місці ін'єкції (такі як кровотеча, синці, почервоніння, свербіж, біль та набряк). Реакції в місці ін'єкції (виникають не так часто після першого місяця лікування). У деяких пацієнтів виникала реакція в місці, в якому раніше було зроблено ін'єкцію.
- **Поширені** (можуть з'являтися у 1 із 10 осіб):  
Алергічні реакції; лихоманка; висип (шкірний висип); свербіж; антитіла, спрямовані проти нормальної тканини (утворення аутоантитіл).
- **Непоширені** (можуть з'являтися у 1 із 100 осіб):  
Серйозні інфекції (серед яких пневмонія, глибокі інфекції шкіри, інфекції суглобів, інфекції крові та інфекції різної локації); загострення застійної серцевої недостатності; низький рівень еритроцитів, низький рівень лейкоцитів, низький рівень нейтрофілів (тип білих кров'яних тілець); зменшення кількості тромбоцитів у крові; злоякісні пухлини шкіри (немеланомні); локалізований набряк шкіри (ангіоневротичний набряк); кропив'янка (з червоними або світлими піднятими ділянками шкіри, часто сверблячими); запалення очей; псоріаз (перші прояви або загострення); запалення кровеносних судин, що вражає кілька органів; підвищений рівень печінкових ферментів у крові (у пацієнтів, які отримують також лікування метотрексатом, частота підвищення рівня печінкових ферментів у крові відноситься до категорії "поширені"); біль та спазми у животі, діарея, втрата маси тіла або кров в калі (симптоми проблем із кишечником).
- **Рідкісні** (можуть з'являтися у 1 із 1 000 осіб):  
Серйозні алергічні реакції (включаючи сильний локалізований набряк шкіри та утруднення дихання); лімфома (тип раку крові); лейкемія (рак, що вражає кров і кістковий мозок); меланома (тип раку шкіри); загальне зниження кількості тромбоцитів, еритроцитів і лейкоцитів; зміни з боку нервової системи (з вираженою м'язовою слабкістю та ознаками й симптомами, подібними до розсіяного склерозу або запалення нервів ока чи спинного мозку); туберкульоз; новий прояв застійної серцевої недостатності; судоми; звичайний вовчак або вовчакоподібний синдром (симптоми можуть включати стійкий шкірний висип, лихоманку, біль у суглобах і втомлюваність); шкірний висип, який може призвести до серйозного утворення пухирів і лущення шкіри; ліхеноїдні реакції (пурпурно-червоний сверблячий шкірний висип та/або ниткоподібні смужки на слизових оболонках сірувато-білого кольору); запалення печінки, пов'язане з Вашою імунною системою (аутоімунний гепатит); у пацієнтів, які отримують також лікування метотрексатом, частота виникнення побічних ефектів відноситься до категорії "непоширені "; імунний розлад, що може вражати легені, шкіру та лімфатичні вузли (саркоїдоз); запалення або рубцювання легень (у пацієнтів, які отримують також лікування метотрексатом, частота виникнення запалення або рубцювання легень відноситься до категорії "непоширені").
- **Дуже рідкісні** (можуть з'являтися у 1 із 10 000 осіб):  
Неспроможність кісткового мозку виробляти важливі клітини крові.

КОРНОВСЬКА А.В.





- **Невідомі** (неможливо оцінити частоту на підставі наявних даних): Карцинома клітин Меркеля (тип раку шкіри); саркома Капоші, рідкісна форма раку, пов'язана з інфекцією вірусу герпесу людини 8-го типу. Саркома Капоші найчастіше проявляється у вигляді уражень фіолетового кольору на поверхні шкірі; надмірна активація лейкоцитів, пов'язана із запаленням (синдром активації макрофагів); реактивація вірусу гепатиту В (інфекційне захворювання печінки); погіршення стану, званого дерматоміозитом (запалення і слабкість м'язів, що супроводжується шкірним висипом).

### Додаткові побічні реакції у дітей та підлітків

Побічні ефекти та їх частота, що спостерігаються у дітей та підлітків, подібні до описаних вище.

### Повідомлення про побічні реакції

Якщо у Вас з'явилися будь-які побічні ефекти, в тому числі які не перераховані в цій інструкції, зверніться до лікаря, фармацевта або медичної сестри. Ви можете також повідомити про побічні реакції безпосередньо (див. наведені нижче деталі). Повідомляючи про побічні реакції, Ви можете допомогти надати додаткову інформацію про безпеку застосування цього лікарського засобу.

Італійська агенція з лікарських засобів

Веб-сайт:

<https://www.aifa.gov.it/content/segnalazioni-reazioni-avverse>

### 5. Як зберігати Ерелзі?

Зберігайте цей лікарський засіб в недоступному для дітей місці.

Не застосовуйте цей лікарський засіб після закінчення терміну придатності, який вказаний на картонній упаковці та на етикетці попередньо наповненого шприца після "Придатний до/EXP". Термін придатності визначається останнім днем вказаного місяця.

Зберігати в холодильнику (від 2 °C до 8 °C). Не заморожувати.

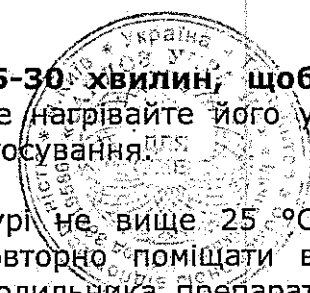
Зберігайте попередньо наповнені шприци у зовнішній упаковці, щоб захистити лікарський засіб від дії світла.

Діставши шприц з холодильника, **зачекайте приблизно 15-30 хвилин, щоб розчин Ерелзі у шприці досяг кімнатної температури.** Не нагрівайте його у будь-якій інший спосіб. Після цього рекомендується негайне застосування.

Однократно препарат Ерелзі можна зберігати при температурі не вище 25 °C протягом 4 тижнів; після цього терміну його не можна повторно поміщати в холодильник. Якщо протягом 4 тижнів після діставання з холодильника препарат Ерелзі не буде використаний, його слід утилізувати. Рекомендується записати дату, коли препарат Ерелзі був дістаний з холодильника, а також дату, коли Ерелзі має бути утилізований (не більше 4 тижнів після діставання з холодильника).

Перевірте розчин всередині шприца. Розчин повинен бути прозорим або злегка опалесцентним, від безбарвного до злегка жовтуватого кольору та може містити дрібні білі або напівпрозорі білкові частинки. Це нормальний вигляд препарату Ерелзі. Не використовуйте цей розчин, якщо він змінив колір чи каламутний, або

КОРНОВСЬКА А.В.



якщо містить частинки, які відмінні від описаних вище. Якщо у Вас є сумніви щодо вигляду розчину, зверніться за допомогою до фармацевта.

Не викидайте будь-які лікарські засоби у каналізацію або у побутові відходи. Запитайте фармацевта, яким чином слід утилізувати лікарські засоби, які Ви більше не використовуєте. Це допоможе захистити навколишнє середовище.

**6. Вміст упаковки та інша інформація**

**Склад препарату Ерелзі**

Діючою речовиною є етанерцепт.  
Кожен попередньо наповнений шприц містить 25 мг етанерцепту або 50 мг етанерцепту.

Інші допоміжні речовини: кислота лимонна безводна, натрію цитрат дигідрат, натрію хлорид, сахароза, L-лізину гідрохлорид, натрію гідроксид, кислота хлористоводнева та вода для ін'єкцій.

**Як виглядає Ерелзі та вміст упаковки?**

Ерелзі поставляється у вигляді попередньо наповненого шприца, що містить прозорий або злегка опалесцентний розчин для ін'єкцій (ін'єкційний препарат), від безбарвного до злегка жовтуватого кольору. Кожна упаковка містить 1, 2 або 4 попередньо наповнених шприца з пристроєм захисту голки (запобіжником); мультиупаковки містять 12 (3 упаковки по 4) попередньо наповнених шприців по 25 мг або 50 мг з пристроєм захисту голки, або 8 (2 упаковки по 4), або 24 (6 упаковок по 4) попередньо наповнених шприців по 25 мг з пристроєм захисту голки. Можуть бути доступні на ринку не всі розміри упаковок.

**Власник реєстраційного посвідчення на лікарський засіб**

Сандоз ГмБХ  
Біохеміштр., 10,  
А-6250 Кундль,  
Австрія

**Виробник**

Сандоз ГмБХ Шафтенау  
Біохеміштр. 10,  
А-6336 Лангкампфен,  
Австрія

**Дата останнього перегляду цієї інструкції: жовтень 2020 року**

Детальна інформація про цей лікарський засіб доступна на веб-сайті Європейського агентства з лікарських засобів: <http://www.ema.europa.eu>.



**7. Інструкція щодо застосування попередньо наповненого шприца Ерелзі**

**ПОВНІСТЮ прочитайте цю інструкцію, перш ніж робити ін'єкцію.** Ця інформація доступна також на сайті [www.ernelzi.eu](http://www.ernelzi.eu) та за вказаним нижче кодом.

КОРНОВСЬКА А.В.]

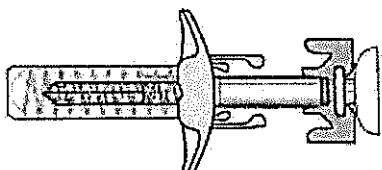




www.erefzi.eu

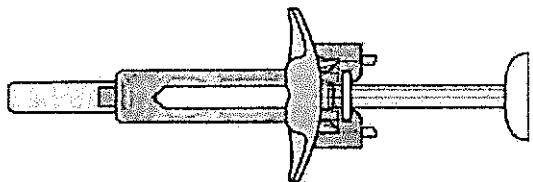
Важливо не намагатися самостійно робити ін'єкцію препарату, перш ніж Ви будете належним чином проінструктовані лікарем, медичною сестра або фармацевтом. Упаковка містить попередньо наповнений(-і) шприц(-и) з препаратом Ерелзі, кожний з яких запакований окремо у пластиковий блістер.

**НЕ ВИКОРИСТОВУВАТИ**



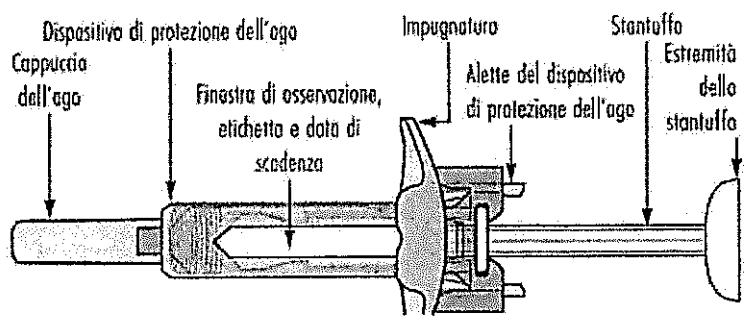
У цій конфігурації пристрій захисту голки АКТИВНИЙ - НЕ ВИКОРИСТОВУЙТЕ попередньо наповнений шприц.

**ГОТОВИЙ ДЛЯ ВИКОРИСТАННЯ**



У цій конфігурації пристрій захисту голки НЕ АКТИВНИЙ, і попередньо наповнений шприц готовий до використання.

**Зовнішній вигляд попередньо наповненого шприца Ерелзі з пристроєм захисту голки та додатковою рукояткою**

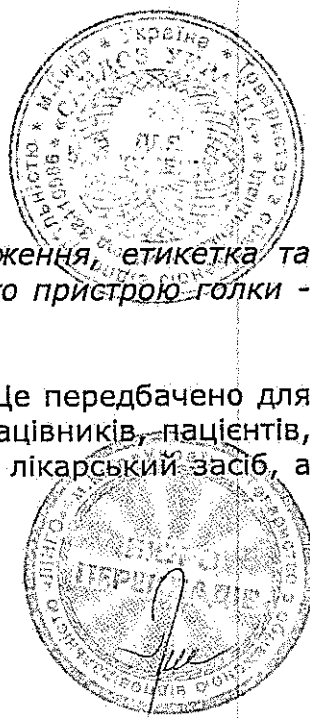


*(зліва-направо)  
Ковпачок голки - Пристрій захисту голки - Віконце спостереження, етикетка та термін придатності - Рукоятка - Вусикоподібні кінчики захисного пристрою голки - Поршень - Кінчик поршня*

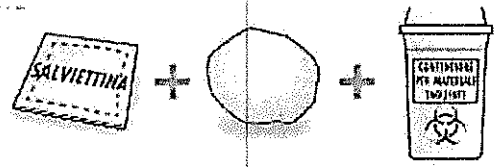
Після введення препарату активується пристрій захисту голки. Це передбачено для того, щоб захистити від випадкових уколів голкою медичних працівників, пацієнтів, які самостійно вводять ін'єкції, лікарів та осіб, які призначають лікарський засіб, а також тих, хто допомагає пацієнтам під час процедури.

**Що потрібно для ін'єкції:**

КОРНОВСЬКА А.В.



- Спиртова салфетка
- Ватний шарик або марлева салфетка
- Контейнер для утилізації гострих медичних предметів



**Важлива інформація щодо безпеки**

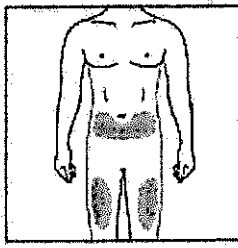
**Застереження: Зберігайте шприц у недоступному для дітей місці.**

1. Не відкривайте зовнішню упаковку, доки Ви не будете готові для введення цього препарату.
2. Не використовуйте цей препарат, якщо блістерна упаковка пошкоджена, оскільки його використання може бути небезпечним.
3. Не струшуйте шприц.
4. Ніколи не залишайте шприц без нагляду там, де його можуть пошкодити інші.
5. Попередньо наповнений шприц оснащений пристроєм захисту голки, який активується в кінці ін'єкції, закриваючи голку. Пристрій захисту голки допомагає запобігти травмуванню голкою тих, хто здійснює маніпуляції з попередньо наповненим шприцом.  
Будьте обережні, щоб не торкатися вусикоподібних кінчиків пристрою захисту голки перед використанням. У разі доторкнення пристрій захисту голки може бути активований завчасно.
6. Не знімайте ковпачок голки, доки Ви не будете готові робити ін'єкцію.
7. Шприц не може бути використаний повторно. Викиньте шприц відразу після використання у контейнер для утилізації гострих медичних предметів.

**Зберігання попередньо наповненого шприца Ерелзі**

1. Зберігайте цей лікарський засіб щільно закритим в картонній упаковці для захисту від дії світла. Слід зберігати в холодильнику при температурі від 2°C до 8°C. НЕ ЗАМОРОЖУВАТИ.
2. Перш ніж підготувати шприц для ін'єкції, не забудьте дістати блістер з холодильника та залишити його, щоб він зігрівся до кімнатної температури (15-30 хвилин).
3. Не використовуйте шприц після закінчення терміну придатності, вказаного на картонній упаковці після "Придатний до" або на етикетці шприца після "EXP". Якщо термін придатності закінчився, поверніть всю упаковку до аптеки.

**Місце ін'єкції**

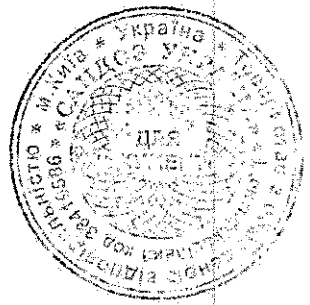


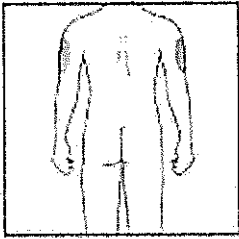
Місце ін'єкції відповідає точці на тілі, де буде використаний попередньо наповнений шприц.

- Рекомендоване місце для введення препарату – передня частина стегон. Ви також можете використовувати нижню частину живота, крім 5-сантиметрової зони навколо пупка.
- Вибирайте щоразу інше місце для ін'єкції.
- Не робіть ін'єкції в ділянках з чутливою шкірою, де є синці, почервоніння, лущення або затвердіння.

Уникайте ділянок, де є шрами або

КОРНОВСЬКА А.В.





розтяжки.

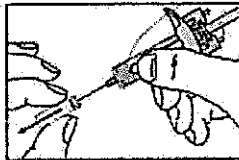
Якщо у Вас псоріаз, НЕ слід робити ін'єкцію безпосередньо в ділянки або ураження, де шкіра виглядає піднятою, товстою, почервонілою або з ознаками лущення («псоріатичні ураження шкіри»).

Якщо ін'єкцію робить особа, що доглядає за Вами, можна також використовувати верхню зовнішню частину руки.

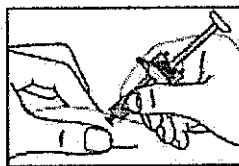
### Підготовка попередньо наповненого шприца Ерелзі

1. Дістаньте блістерну упаковку з холодильника і залиште її **закритою** протягом приблизно 15-30 хвилин, щоб вона зігрілася до кімнатної температури.
2. Коли Ви будете готові для використання шприца, відкрийте блістерну упаковку та ретельно вимийте руки водою з милом.
3. Очистіть місце ін'єкції спиртовим тампоном.
4. Дістаньте шприц з блістерної упаковки.
5. Огляньте шприц. Рідина повинна бути прозорою або злегка опалесцентною, від безбарвного до злегка жовтуватого кольору та може містити дрібні напівпрозорі або білі білкові частинки. Це нормальний вигляд препарату Ерелзі. Не використовуйте шприц, якщо рідина каламутна, зміненого кольору або якщо в ній є згустки, лусочки або забарвлені частинки. Не використовуйте шприц, якщо він пошкоджений або активований пристрій захисту голки. У всіх цих випадках поверніть в аптеку всю упаковку.

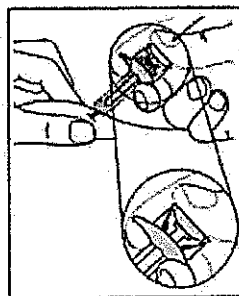
### Як використовувати попередньо наповнений шприц Ерелзі?



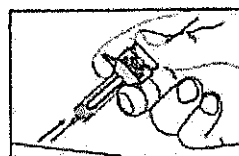
Обережно зніміть ковпачок голки шприца і викиньте його. При цьому може витекти крапля рідини з кінчика голки. Це припустимо.



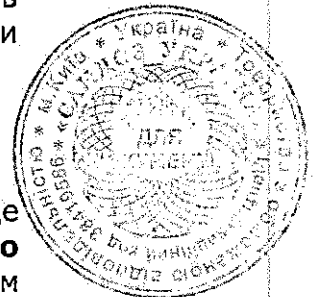
Обережно зберіть шкіру в складку в місці ін'єкції і введіть голку у шкіру, як показано на малюнку. Введіть голку глибоко, щоб забезпечити введення всього препарату.



Тримайте рукоятку шприца так, як це показано на малюнку. **Повільно** натисніть на поршень **до упору** таким чином, щоб голівка поршня була між вусиками пристрою захисту голки. Продовжуйте тримати поршень натиснутим, утримуючи шприц на місці протягом 5 секунд.



КОРНОВСЬКА А.В.

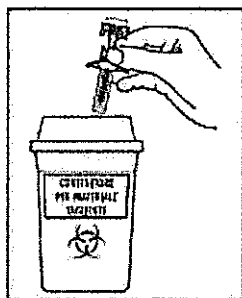




**Утримуючи поршень натиснутим, обережно витягніть голку з місця ін'єкції.**

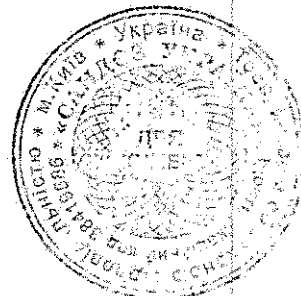
Повільно відпустіть поршень, щоб пристрій захисту голки (запобіжник) автоматично закрив відкриту голку. У місці ін'єкції може бути невелика кровотеча. У такому випадку можна прикласти до місця ін'єкції ватну кульку або марлеву салфетку і потримати її протягом 10 секунд. Не розтирайте місце ін'єкції. У разі необхідності на місце ін'єкції можна накласти невеликий пластир.

### Інструкція щодо утилізації



Утилізуйте використаний шприц, викинувши його у відповідний контейнер для гострих медичних предметів (контейнер, який закривається кришкою, стійкий до проколів). Для Вашого здоров'я та безпеки, а також для безпеки інших використані голки та шприци **ніколи не можна** використовувати повторно.

**Якщо у Вас виникли запитання, зверніться до лікаря, медичної сестри або фармацевта, які обізнані з використанням препарату Ерелзі.**



КОРНОВСЬКА А.В.

*[Handwritten signature]*

**ДОДАТОК І**

**КОРОТКА ХАРАКТЕРИСТИКА ЛІКАРСЬКОГО ЗАСОБУ**



**КОРНОВСЬКА А.В.**

A handwritten signature in black ink, appearing to be "A.V. Kornovska", written over the printed name.

▼ Цей лікарський засіб підлягає додатковому моніторингу. Це дає можливість швидко виявляти нову інформацію щодо безпеки. Просимо медичних працівників повідомляти про будь-які підозри про побічні реакції. Процедуру повідомлення про побічні реакції див. у розділі 4.8.

**1. НАЗВА ЛІКАРСЬКОГО ЗАСОБУ**

Препарат Ерелзі, розчин для ін'єкцій по 25 мг у попередньо наповненому шприці. Препарат Ерелзі, розчин для ін'єкцій по 50 мг у попередньо наповненому шприці. Препарат Ерелзі, розчин для ін'єкцій по 50 мг у попередньо наповненій шприц-ручці.

**2. КІЛЬКІСНИЙ ТА ЯКІСНИЙ СКЛАД**

Препарат Ерелзі, розчин для ін'єкцій по 25 мг у попередньо наповненому шприці  
Кожен попередньо наповнений шприц містить 25 мг етанерцепту.

Препарат Ерелзі, розчин для ін'єкцій по 50 мг у попередньо наповненому шприці  
Кожен попередньо наповнений шприц містить 50 мг етанерцепту.

Препарат Ерелзі, розчин для ін'єкцій по 50 мг у попередньо наповненій шприц-ручці  
Кожна попередньо наповнена шприц-ручка містить 50 мг етанерцепту.

Етанерцепт - химерний білок рецептора фактора некрозу пухлин людини p75 Fc, отриманий за технологією рекомбінантної ДНК із використанням клітин ссавців (яєчника китайського хом'яка) як системи експресії.

Повний перелік допоміжних речовин див. у розділі 6.1.

**3. ЛІКАРСЬКА ФОРМА**

Розчин для ін'єкцій (ін'єкція)

Прозорий або злегка опалесцентний розчин, безбарвний або блідо-жовтого кольору.

**4. КЛІНІЧНІ ХАРАКТЕРИСТИКИ**

**4.1 Показання до застосування**

Ревматоїдний артрит

Препарат Ерелзі у комбінації з метотрексатом показаний для лікування активного ревматоїдного артриту від помірного до важкого ступеня у дорослих у випадках, коли відповідь на базові протиревматичні препарати, включаючи метотрексат (за відсутності протипоказань), є недостатньою.

Препарат Ерелзі може призначатися у вигляді монотерапії у випадку непереносимості метотрексату або коли тривале лікування метотрексатом є недоцільним.

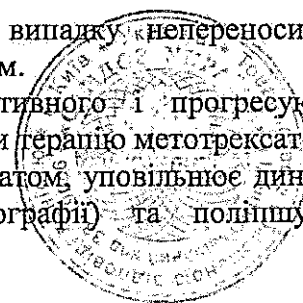
Препарат Ерелзі також показаний для лікування важкого, активного і прогресуючого ревматоїдного артриту у дорослих пацієнтів, які раніше не отримували терапію метотрексатом.

Етанерцепт, як у вигляді монотерапії, так і у комбінації з метотрексатом, уповільнює динаміку прогресування ураження суглобів (згідно з даними рентгенографії) та поліпшує їх функціональний стан.

Ювенільний ідіопатичний артрит

Лікування поліартриту (ревматоїдний фактор позитивний або негативний) та поширеного олігоартриту у дітей віком від 2 років та підлітків, у яких спостерігається недостатня ефективність або непереносимість метотрексату.

Лікування псоріатичного артриту у дітей віком від 12 років у випадках відомої толерантності або недостатньої відповіді на терапію метотрексатом.



КОРНОВСЬКА *В.В.*



Лікування ентезитного артриту у підлітків віком від 12 років у випадках недостатньої відповіді або відомої толерантності до традиційної терапії.

Псоріатичний артрит

Лікування активного та прогресуючого псоріатичного артриту у дорослих у випадках недостатньої відповіді на терапію базовими протиревматичними препаратами. Етанерцепт продемонстрував здатність покращувати фізичний стан пацієнтів з псоріатичним артритом та уповільнювати динаміку прогресування ураження периферичних суглобів (згідно з даними рентгенографії) у пацієнтів з поліартикулярними симетричними підтипами захворювання.

Аксіальний спондилоартрит

*Анкілозуючий спондиліт (АС)*

Лікування дорослих з тяжким активним анкілозуючим спондилітом у разі недостатньої ефективності традиційної терапії.

*Аксіальний спондилоартрит без рентгенологічного підтвердження*

Лікування дорослих пацієнтів з тяжкою стадією аксіального спондилоартриту без рентгенологічного підтвердження з об'єктивними симптомами запалення, на що вказує підвищений рівень С-реактивного білка та/або результати магнітно-резонансної томографії (МРТ), та з недостатньою відповіддю на лікування нестероїдними протизапальними лікарськими засобами (НПЗЗ).

Бляшковий псоріаз

Лікування дорослих пацієнтів з бляшковим псоріазом помірного або тяжкого ступеня та протипоказанням до застосування або непереносимістю іншої системної терапії, що включає циклоспорин, метотрексат, псорален та ультрафіолетове опромінення А (PUVA-терапія), або якщо це лікування було неефективним (див. розділ 5.1).

Бляшковий псоріаз у дітей

Лікування хронічного тяжкого бляшкового псоріазу у дітей та підлітків віком від 6 років, у яких при застосуванні інших методів системної терапії або фототерапії не було досягнуто достатнього контролю над захворюванням або спостерігалась непереносимість такого лікування.

**4.2 Спосіб застосування та дози**

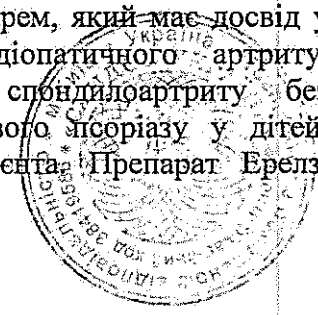
Лікування препаратом Ерелзі має призначатися та контролюватися лікарем, який має досвід у діагностиці та лікуванні ревматоїдного артриту, ювенільного ідіопатичного артриту, псоріатичного артриту, анкілозуючого спондиліту, аксіального спондилоартриту без рентгенологічного підтвердження, бляшкового псоріазу або бляшкового псоріазу у дітей. Пацієнтам, які отримують препарат Ерелзі, слід надати карту пацієнта. Препарат Ерелзі випускається у дозах 25 мг та 50 мг.

Дозування

*Ревматоїдний артрит*

Рекомендована доза становить 25 мг етанерцепту 2 рази на тиждень. Альтернативно може застосовуватися доза 50 мг 1 раз на тиждень, яка має доведену безпеку та ефективність (див. розділ 5.1).

*Псоріатичний артрит, анкілозуючий спондиліт та аксіальний спондилоартрит без рентгенологічного підтвердження*



Рекомендована доза становить 25 мг етанерцепту 2 рази на тиждень або 50 мг 1 раз на тиждень. Для всіх вищезазначених показань наявні дані дають змогу припустити, що клінічна відповідь на застосування препарату з'являється протягом 12 тижнів від початку лікування. У разі, якщо у пацієнта немає відповіді на лікування протягом цього періоду, необхідно уважно переглянути доцільність продовження такої терапії.

#### Бляшковий псоріаз

Рекомендована доза етанерцепту становить 25 мг 2 рази на тиждень або 50 мг 1 раз на тиждень. Альтернативно 50 мг 2 рази на тиждень можна застосовувати впродовж не більше 12 тижнів. Надалі, за необхідності лікування, можна застосовувати дозу 25 мг 2 рази на тиждень або 50 мг 1 раз на тиждень. Терапію етанерцептом слід продовжувати до досягнення ремісії впродовж періоду не більше 24 тижнів. Для деяких дорослих пацієнтів може бути доцільним лікування, що триває понад 24 тижні (див. розділ 5.1). Терапію препаратом слід відмінити при відсутності ефекту лікування через 12 тижнів від початку застосування препарату. За необхідності повторного призначення етанерцепту, слід дотримуватися рекомендацій стосовно тривалості лікування, зазначених вище. Доза становить 25 мг препарату 2 рази на тиждень або 50 мг 1 раз на тиждень.

#### Особливі групи пацієнтів

Пацієнти з порушенням функції нирок та печінки

Корекція дози не потрібна.

#### Пацієнти літнього віку

Корекція дози не потрібна. Дозування та спосіб застосування такі ж самі, як і для дорослих віком 18-64 роки.

#### Діти

Препарат Ерелзі постачається тільки у попередньо наповнених шприцах об'ємом 25 мг та 50 мг, а також у попередньо наповнених шприцах-ручках об'ємом 50 мг.

Отже, не слід вводити препарат Ерелзі дітям, яким потрібна доза менше 25 мг або 50 мг. Не слід вводити препарат Ерелзі дітям, яким потрібна доза, що не перевищує 25 мг або 50 мг. Якщо потрібна альтернативна доза, слід застосовувати інші препарати, що містять етанерцепт. Дозу етанерцепту для дітей розраховують з урахуванням маси тіла дитини. Пацієнтам, які мають вагу менше 62,5 кг, необхідно застосовувати точну дозу (розраховану у мг/кг) препарату Ерелзі у формі порошку з розчинником (інформація щодо дозування при певних захворюваннях наведена нижче). Дітям, які мають вагу 62,5 кг та більше, можна застосовувати фіксовану дозу препарату Ерелзі у формі розчину для ін'єкцій у попередньо-наповнених шприцах чи шприц-ручках. Ефективність та безпека препарату Ерелзі у дітей віком до 2 років не оцінювалися.

Дані відсутні.

#### Ювенільний ідіопатичний артрит

Рекомендована доза становить 0,4 мг/кг маси тіла (максимальна разова доза 25 мг) 2 рази на тиждень у вигляді підшкірної ін'єкції з інтервалом між дозами 3-4 дні або 0,8 мг/кг (максимальна доза 50 мг) 1 раз на тиждень. За відсутності ефекту від лікування через 4 місяці від початку застосування препарату слід розглянути доцільність його відміни.

Флакон з дозою 10 мг може бути більш прийнятним для введення дітям з ЮІА з масою тіла менше 25 кг.

Офіційні клінічні дослідження застосування препарату Ерелзі дітям віком від 2 до 3 років не проводились. Однак обмежені дані з безпеки, отримані з реєстру пацієнтів, дають змогу припустити, що профіль безпеки у дітей віком від 2 до 3 років подібний до профілю безпеки у



дорослих пацієнтів та дітей віком від 4 років при застосуванні кожен тиждень підшкірно у дозі 0,8 мг/кг (див. розділ 5.1).

Зазвичай препарат Ерелзі не застосовують дітям віком до 2 років при ювенільному ідіопатичному артриті.

#### Бляшковий псоріаз у дітей (віком від 6 років та старше)

Рекомендована доза становить 0,8 мг/кг (максимальна разова доза 50 мг) 1 раз на тиждень протягом періоду не більше 24 тижнів. За відсутності ефекту від терапії через 12 тижнів лікування слід припинити.

За необхідності повторного призначення етанерцепту слід дотримуватися рекомендацій стосовно тривалості лікування, зазначених вище. Рекомендована доза становить 0,8 мг/кг (максимальна разова доза 50 мг) 1 раз на тиждень.

Зазвичай етанерцепт не застосовують дітям віком до 6 років при бляшковому псоріазі.

#### Спосіб застосування

Препарат Ерелзі застосовують у вигляді підшкірної ін'єкції (див. розділ 6.6).

Вичерпні інструкції щодо застосування наведені в розділі 7 інструкції для медичного застосування, «Інструкції із введення препарату Ерелзі у попередньо наповненому шприці» або «Інструкції із введення препарату Ерелзі у шприц-ручці SensoReady».

#### **4.3 Протипоказання**

Підвищена чутливість до діючої речовини або до будь-якої з допоміжних речовин, наведених у розділі 6.1.

Сепсис або ризик виникнення сепсису.

Не слід розпочинати лікування препаратом Ерелзі пацієнтів з активними інфекційними процесами, включаючи хронічні або локалізовані інфекції.

#### **4.4 Спеціальні попередження та запобіжні заходи при застосуванні**

##### Відстежуваність

З метою покращення відстежуваності біологічних лікарських засобів назва та номер серії застосованого препарату мають бути чітко вказані.

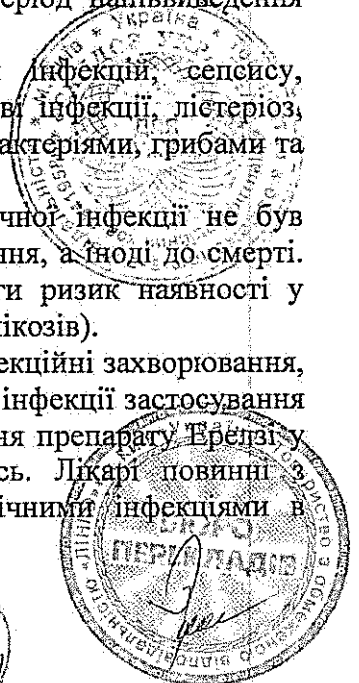
##### Інфекції

Пацієнтів необхідно обстежувати на наявність інфекцій до призначення препарату Ерелзі, під час лікування і після закінчення курсу терапії, враховуючи, що середній період напіввиведення етанерцепту становить приблизно 70 годин (7-300 годин).

При застосуванні етанерцепту повідомлялося про розвиток тяжких інфекцій, сепсису, туберкульозу та опортуністичних інфекцій, включаючи інвазивні грибові інфекції, лістеріоз, легіонельоз (див. розділ 4.8). Ці інфекції були викликані бактеріями, мікобактеріями, грибами та вірусами, а також паразитами (включаючи найпростіших).

У деяких випадках специфічний вид грибової або іншої опортуністичної інфекції не був визначений, що призводило до затримки призначення необхідного лікування, а іноді до смерті. При обстеженні пацієнтів щодо наявності інфекцій слід брати до уваги ризик наявності у пацієнта певних опортуністичних інфекцій (наприклад, вплив ендемічних мікозів).

Пацієнти, у яких на фоні лікування препаратом Ерелзі виникають нові інфекційні захворювання, повинні знаходитися під ретельним наглядом. У випадку розвитку тяжкої інфекції застосування препарату Ерелзі слід відмінити. Ефективність та безпечність застосування препарату Ерелзі у пацієнтів із хронічними інфекційними захворюваннями не оцінювалась. Лікарі повинні обережною призначати Ерелзі пацієнтам з рецидивуючими чи хронічними інфекціями в



анамнезі або пацієнтам, основні захворювання яких можуть сприяти розвитку інфекції (наприклад, прогресуючий або погано контрольований діабет).

Туберкульоз

Повідомлялося про випадки виникнення активного туберкульозу, в тому числі міліарного туберкульозу та туберкульозу позалегенової локалізації, у пацієнтів, які отримували Ерелзі.

Перед початком лікування препаратом Ерелзі усі пацієнти повинні бути обстежені щодо наявності як активного, так і неактивного (латентного) туберкульозу. Це обстеження повинно включати детальне вивчення медичного анамнезу, в тому числі індивідуального анамнезу захворювання на туберкульоз або можливих контактів з хворими на туберкульоз в минулому, і даних щодо проведеної раніше або поточної імуносупресивної терапії. Всім пацієнтам слід провести необхідні скринінгові тести, тобто туберкулінову шкірну пробу і рентгенографію легень (можна застосовувати місцеві рекомендації). Рекомендується занести інформацію щодо проведення цих обстежень у попереджувальну картку пацієнта. Лікарям слід пам'ятати про ризик отримання хибнонегативних результатів туберкулінової шкірної проби, особливо у тяжкохворих пацієнтів або у осіб з ослабленим імунітетом.

У разі діагностування активного туберкульозу не слід розпочинати лікування препаратом Ерелзі. У випадку діагностування неактивного (латентного) туберкульозу перед початком застосування препарату Ерелзі необхідно провести протитуберкульозну терапію латентного туберкульозу згідно з місцевими рекомендаціями. У такій ситуації слід ретельно проаналізувати співвідношення користь/ризик лікування препаратом.

Всі пацієнти повинні бути проінформовані про необхідність звернутися до лікаря у разі появи під час або після лікування препаратом Ерелзі ознак або симптомів, характерних для туберкульозу (наприклад, постійний кашель, виснаження/втрата маси тіла, субфебрильна температура тіла).

Реактивація гепатиту В

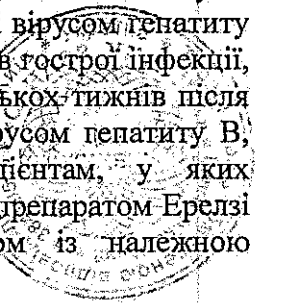
Повідомлялося про виникнення випадків реактивації гепатиту В у пацієнтів, які були раніше інфіковані вірусом гепатиту В і отримували супутнє лікування антагоністами ФНП, у тому числі препаратом Ерелзі. Також повідомлялося про реактивацію гепатиту В у пацієнтів, які мали позитивний результат на наявність анти-НВс антитіл, але негативний на наявність НВsAg. Перед початком лікування препаратом Ерелзі пацієнтів слід обстежувати щодо наявності інфекції вірусу гепатиту В. Пацієнтам із позитивним результатом тесту щодо наявності інфікування вірусом гепатиту В рекомендується звернутися до лікаря, який має досвід у лікуванні гепатиту В. Ерелзі слід з обережністю застосовувати пацієнтам, які були раніше інфіковані вірусом гепатиту В. Необхідно проводити ретельний моніторинг таких пацієнтів щодо симптомів гострої інфекції, викликані вірусом гепатиту В, протягом усього лікування та впродовж декількох тижнів після його закінчення. Достатніх даних щодо лікування пацієнтів, інфікованих вірусом гепатиту В, комбінацією противірусних засобів та антагоністів ФНП немає. Пацієнтам, у яких спостерігається розвиток інфекції, спричиненої вірусом гепатиту В, лікування препаратом Ерелзі слід припинити та розпочати ефективне противірусне лікування разом із належною підтримуючою терапією.

Загострення гепатиту С

Зареєстровані випадки загострення гепатиту С у пацієнтів, які отримують Ерелзі. Тому його слід із обережністю призначати пацієнтам з гепатитом С в анамнезі.

Супутнє лікування анакінрою

Супутнє застосування препарату Ерелзі та анакінри супроводжувалося підвищеним ризиком



виникнення тяжких інфекцій і нейтропенії порівняно із монотерапією етанерцептом. Така комбінація не продемонструвала збільшення клінічних переваг, тому її застосування не рекомендується (див. розділи 4.5 та 4.8).

#### Супутнє лікування абатацептом

У клінічних дослідженнях супутнє застосування абатацепту та етанерцепту призвело до збільшення частоти виникнення серйозних побічних реакцій. Ця комбінація не показала збільшення клінічних переваг, тому таке застосування не рекомендується (див. розділ 4.5).

#### Алергічні реакції

Введення етанерцептом часто супроводжувалося виникненням алергічних реакцій. Алергічні реакції включали ангіоневротичний набряк та кропив'янку; були випадки виникнення тяжких реакцій. При виникненні будь-яких тяжких алергічних або анафілактичних реакцій терапію препаратом Ерелзі слід негайно припинити та розпочати відповідне лікування.

#### Імуносупресія

Не виключена можливість того, що антагоністи ФНП, включаючи Ерелзі, впливають на захисні механізми організму людини проти інфекцій і злоякісних новоутворень, оскільки ФНП бере участь у процесах запалення і модулює клітинну імунну відповідь. У дослідженні за участю 49 дорослих пацієнтів із ревматоїдним артритом, яким застосовували Ерелзі, не було виявлено випадків пригнічення реакцій гіперчутливості уповільненого типу, зниження рівня імуноглобуліну або зміни чисельності популяції клітин-ефекторів.

У двох пацієнтів з ювенільним ідіопатичним артритом виникла вітряна віспа та ознаки і симптоми асептичного менінгіту, які минули без ускладнень. Пацієнтам, які були у контакт з хворими на вітряну віспу, слід тимчасово припинити терапію препаратом Ерелзі та призначити профілактичне лікування імуноглобуліном проти вірусу Varicella Zoster

Ефективність та безпека препарату Ерелзі у пацієнтів з пригніченим імунітетом або хронічними інфекціями не оцінювалися.

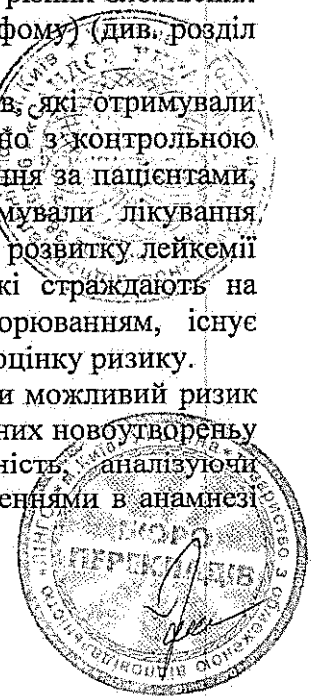
#### Злоякісні та лімфопроліферативні захворювання

##### *Солідні та онкогематологічні злоякісні новоутворення (за винятком раку шкіри)*

У постмаркетинговому періоді були отримані повідомлення про виникнення різних злоякісних новоутворень (включаючи карциному молочних залоз та легенів, а також лімфому) (див. розділ 4.8).

Під час контрольованих клінічних досліджень антагоністів ФНП у пацієнтів, які отримували інгібітори ФНП, спостерігалось більше випадків розвитку лімфоми порівняно з контрольною групою пацієнтів. Однак ці випадки були поодинокими, а період спостереження за пацієнтами, які отримували плацебо, був коротшим, ніж за пацієнтами, які отримували лікування інгібіторами ФНП. У постмаркетинговому періоді повідомлялося про випадки розвитку лейкемії у пацієнтів, які отримували терапію антагоністами ФНП. У пацієнтів, які страждають на ревматоїдний артрит з довготривалим, високоактивним запальним захворюванням, існує підвищений вихідний ризик виникнення лімфоми або лейкемії, що ускладнює оцінку ризику.

Згідно з інформацією, актуальною на сьогоднішній день, не можна виключати можливий ризик розвитку лімфом, лейкемії або інших солідних та онкогематологічних злоякісних новоутворень пацієнтів, які отримують антагоністи ФНП. Слід проявляти обережність, аналізуючи необхідність терапії антагоністами ФНП пацієнтам зі злоякісними новоутвореннями в анамнезі або продовження терапії пацієнтам, у яких виникли злоякісні новоутворення.



У постмаркетинговому періоді були отримані повідомлення про виникнення злоякісних новоутворень, іноді з летальним наслідком, у дітей, підлітків та дорослих пацієнтів молодого віку (до 22 років), які отримували лікування антагоністами ФНП (лікування було розпочате у віці до 18 років), включаючи етанерцепт. Приблизно у половині випадків повідомлялося про розвиток лімфоми. Інші отримані повідомлення стосувалися виникнення ряду різних злоякісних новоутворень та включали поодинокі випадки типових злоякісних новоутворень, пов'язаних з імуносупресією. Ризик розвитку злоякісних новоутворень у дітей та підлітків, що отримують лікування антагоністами ФНП, не може бути виключений.

#### *Рак шкіри*

У пацієнтів, які отримували лікування антагоністами ФНП, включаючи етанерцепт, були зареєстровані випадки розвитку меланоми та немеланомного раку шкіри (НМРШ). У постмаркетинговому періоді були отримані повідомлення про дуже рідкісні випадки розвитку карциноми клітин Меркеля у пацієнтів, яких лікували етанерцептом. Рекомендується періодично проводити обстеження шкіри всім пацієнтам, особливо з факторами ризику виникнення раку шкіри.

Об'єднані результати контрольованих клінічних випробувань показали, що випадків розвитку НМРШ спостерігалось більше у пацієнтів, що отримували етанерцепт, порівняно із контрольною групою, особливо у хворих на псоріаз.

#### Вакцинації

Не слід застосовувати живі вакцини одночасно з препаратом Ерелзі. Немає даних щодо вторинної передачі інфекції через живу вакцину пацієнтам, яких лікують етанерцептом. У подвійному сліпому плацебо-контрольованому рандомізованому клінічному дослідженні із залученням дорослих пацієнтів з псоріатичним артритом 184 пацієнти на 4-му тижні дослідження отримали пневмококову полівалентну полісахаридну вакцину. У цьому дослідженні більшість пацієнтів, які отримували етанерцепт, змогла сформувати ефективну гуморальну імунну відповідь на введення пневмококової полісахаридної вакцини, але титри загалом були дещо нижчими, і лише у декількох пацієнтів титри антитіл були вдвічі вищі за ті, що спостерігалися у пацієнтів, які не отримували етанерцепт. Клінічне значення цього факту невідоме.

#### Утворення аутоімунних антитіл

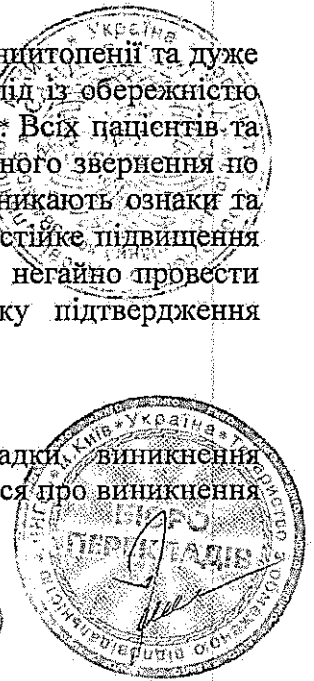
Лікування препаратом Ерелзі може викликати утворення аутоімунних антитіл (див. розділ 4.8).

#### Гематологічні реакції

У пацієнтів, які отримували етанерцепт, були зафіксовані рідкісні випадки панцитопенії та дуже рідкісні випадки апластичної анемії, у тому числі з летальним наслідком. Слід із обережністю призначати препарат Ерелзі пацієнтам, що мають в анамнезі дискразію крові. Всіх пацієнтів та осіб, які доглядають за хворим, слід проінформувати про необхідність негайного звернення по медичну допомогу, якщо під час лікування препаратом Ерелзі у пацієнта виникають ознаки та симптоми, характерні для патологічних змін крові або інфекцій (наприклад, стійке підвищення температури, біль у горлі, утворення синців, кровотеча, блідість). Необхідно негайно провести обстеження таких пацієнтів, включаючи повний аналіз крові; у випадку підтвердження гематологічного порушення лікування препаратом Ерелзі слід припинити.

#### Порушення з боку ЦНС

У пацієнтів, які отримували етанерцепт, відмічались рідкісні випадки виникнення демієлінізуючих захворювань ЦНС (див. розділ 4.8). Також рідко повідомлялося про виникнення



периферичних демієлінізуючих полінейропатій (включаючи синдром Гісна-Барє, хронічну запальну демієлінізуючу полінейропатію, демієлінізуючу полінейропатію та мультифокальну моторну нейропатію). Хоча клінічні дослідження із застосування етанерцепту хворим на розсіяний склероз не проводилися, клінічні випробування інших інгібіторів ФНП показали підвищення активності захворювання у пацієнтів з розсіяним склерозом. Перед призначенням препарату Ерелзі пацієнтам з існуючим або із нещодавно діагностованим демієлінізуючим захворюванням, а також пацієнтам, які входять до групи підвищеного ризику розвитку такого захворювання, рекомендується ретельно оцінити співвідношення користь/ризик, включаючи неврологічний статус.

#### Комбінована терапія

У контрольованому клінічному дослідженні застосування комбінації етанерцепту і метотрексату тривалістю два роки, проведеному за участю пацієнтів з ревматоїдним артритом, не було отримано неочікуваних результатів щодо безпеки. Профіль безпеки етанерцепту був подібним до профілів, що спостерігалися при дослідженнях етанерцепту та метотрексату окремо. Довгострокові дослідження із вивчення безпеки цієї комбінації наразі тривають. Безпека тривалого застосування етанерцепту в комбінації з іншими базовими протиревматичними засобами не встановлена.

Застосування етанерцепту в комбінації з іншими системними методами лікування псоріазу або фототерапією не досліджувалося.

#### Пацієнти з порушенням функції нирок та печінки

Фармакокінетичні дані (див. розділ 5.2) свідчать про те, що необхідності корегувати дозу пацієнтам з порушенням функції нирок або печінки немає; досвід клінічного застосування препарату таким пацієнтам обмежений.

#### Застійна серцева недостатність

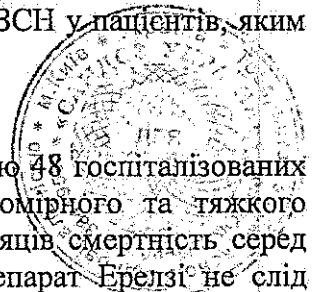
Лікарі повинні обережно призначати препарат Ерелзі пацієнтам із застійною серцевою недостатністю (ЗСН). У постмаркетинговому періоді надходили повідомлення про погіршення перебігу ЗСН у пацієнтів, які отримували етанерцепт, при цьому провокуючі фактори не завжди були виявлені. Крім того, були отримані повідомлення про поодинокі випадки (< 0,1%) вперше виявленої ЗСН, включаючи ЗСН у пацієнтів без відомого супутнього серцево-судинного захворювання. Деякі з цих пацієнтів були віком до 50 років. Два великих клінічних дослідження, що оцінювали застосування етанерцепту у лікуванні ЗСН, були достроково припинені через недостатню ефективність. Дані, отримані в одному з цих випробувань, хоча і не є переконливими, дозволяють припустити можливість погіршення перебігу ЗСН у пацієнтів, яким було призначено лікування етанерцептом.

#### Алкогольний гепатит

У II фазі рандомізованого плацебо-контрольованого дослідження за участю 48 госпіталізованих пацієнтів, які отримували етанерцепт або плацебо для лікування помірного та тяжкого алкогольного гепатиту, етанерцепт виявився неефективним і через 6 місяців смертність серед пацієнтів, які його отримували, була значно вищою. Таким чином, препарат Ерелзі не слід застосовувати пацієнтам як засіб для лікування алкогольного гепатиту. Лікарі повинні із обережністю застосовувати препарат Ерелзі пацієнтам із помірним та тяжким алкогольним гепатитом.

#### Гранулематоз Вегенера

Плацебо-контрольоване дослідження, в якому 89 дорослих пацієнтів отримували етанерцепт

додатково до стандартної терапії (у тому числі циклофосфамідом або метотрексатом і глюкокортикоїдами) впродовж в середньому 25 місяців, не продемонструвало його ефективності при лікуванні гранулематозу Вегенера. Частота розвитку злоякісних пухлин різного типу нешкірної локалізації була значно вищою у пацієнтів, які отримували етанерцепт, порівняно із пацієнтами контрольної групи. Тому препарат Ерелзі не рекомендується застосовувати для лікування гранулематозу Вегенера.

Гіпоглікемія у пацієнтів, які отримують лікування від діабету

Повідомлялось про випадки розвитку гіпоглікемії після початку застосування етанерцепту пацієнтам, які отримують препарати для лікування діабету, що призвело до необхідності зменшити дозування протидіабетичних препаратів деяким з цих пацієнтів.

Особливі групи пацієнтів

*Пацієнти літнього віку*

У третій фазі досліджень за участю хворих на ревматоїдний артрит, псоріатичний артрит та анкілозуючий спондиліт загалом не спостерігалось різниці у розвитку побічних реакцій, тяжких побічних реакцій та тяжких інфекцій у пацієнтів літнього віку (понад 65 років), які отримували етанерцепт. Побічні реакції були подібними до таких у більш молодих пацієнтів. Однак необхідно бути обережним при лікуванні пацієнтів літнього віку і особливу увагу слід проявляти стосовно виникнення інфекцій.

*Діти*

Вакцинації

Рекомендується, щоб, за можливості, до початку лікування препаратом Ерелзі пацієнти дитячого віку отримали всі щеплення відповідно до чинного національного календаря щеплень (див. підрозділ «Вакцинації» вище).

Препарат Ерелзі містить натрій

Цей препарат містить менше 1 ммоль натрію (23 мг) на 25 мг або 50 мг, тобто вважається таким, що «не містить натрію».

**4.5 Взаємодія з іншими лікарськими засобами та інші форми взаємодії**

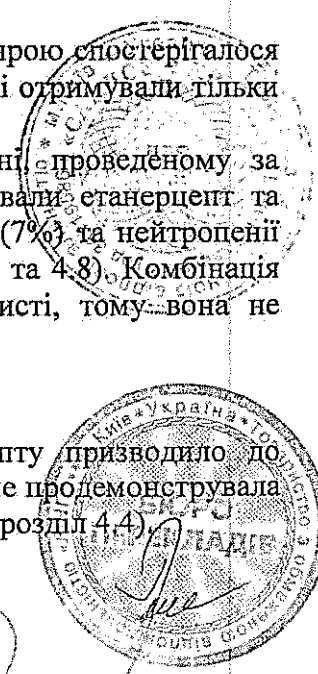
Супутнє лікування анакірою

У дорослих пацієнтів на фоні одночасного лікування етанерцептом та анакірою спостерігалось підвищення частоти виникнення тяжких інфекцій порівняно з пацієнтами, які отримували тільки етанерцепт або анакіру (за даними анамнезу).

Крім цього, у подвійному сліпому плацебо-контрольованому дослідженні, проведеному за участю дорослих пацієнтів, які на фоні лікування метотрексатом отримували етанерцепт та анакіру, спостерігалось підвищення частоти виникнення тяжких інфекцій (7%) та нейтропенії порівняно із пацієнтами, які отримували лише етанерцепт (див. розділи 4.4 та 4.8). Комбінація етанерцепту та анакіри не продемонструвала підвищеної клінічної користі, тому вона не рекомендується до застосування.

Супутнє застосування абатацепту

У клінічних дослідженнях супутнє застосування абатацепту і етанерцепту призводило до підвищення частоти виникнення тяжких побічних реакцій. Така комбінація не продемонструвала підвищеної клінічної користі і тому не рекомендується до застосування (див. розділ 4.4).



*(Handwritten signature)*



Супутнє застосування сульфасалазину

В клінічному дослідженні із залученням дорослих пацієнтів, які на фоні лікування стандартними дозами сульфасалазину отримували етанерцепт, спостерігалось статистично значуще зниження середньої кількості лейкоцитів у пацієнтів, які лікувались комбінацією, порівняно з пацієнтами, які отримували тільки етанерцепт або сульфасалазин. Клінічне значення цієї комбінації невідоме. Лікарі повинні бути обережними при призначенні вищезазначеної комбінації.

Відсутність взаємодії

У клінічних дослідженнях не спостерігалось жодних взаємодій при одночасному застосуванні етанерцепту з глюкокортикостероїдами, саліцилатами (за винятком сульфасалазину), нестероїдними протизапальними лікарськими засобами (НПЗЗ), анальгетиками або метотрексатом. Стосовно рекомендацій щодо вакцинації див. розділ 4.4.

Не спостерігалось жодних клінічно значущих міжлікарських фармакокінетичних взаємодій під час досліджень з метотрексатом, дигоксином або варфарином.

**4.6 Репродуктивна функція, застосування у період вагітності або годування груддю**

Жінки репродуктивного віку

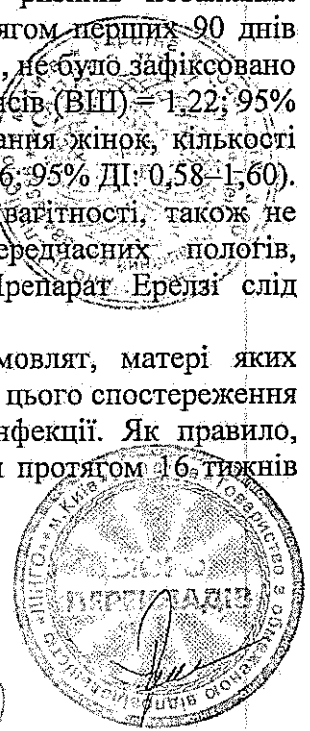
Жінкам репродуктивного віку слід порадижити використовувати належні способи контрацепції з метою уникнення вагітності під час застосування препарату Ерелзі та протягом щонайменше трьох тижнів після закінчення терапії.

Вагітність

Дослідження токсичного впливу етанерцепту на розвиток плода, що проводилися на щурах та кролях, не виявили ознак шкідливого впливу етанерцепту на плід або новонароджених тварин. Вплив етанерцепту на перебіг вагітності вивчали у двох обсерваційних когортних дослідженнях. У одному обсерваційному дослідженні, в якому порівнювались вагітні пацієнтки, які отримували етанерцепт впродовж першого триместру (n=370), з вагітними пацієнтками, які не отримували етанерцепт або інші антагоністи ФНП (n=164), була зареєстрована підвищена частота серйозних вроджених вад розвитку (скориговане співвідношення шансів – 2,4, 95 % ДІ: 1,0–5,5). Типи серйозних вроджених вад розвитку відповідали найбільш поширеним у загальній популяції, та особливого характеру аномалій виявлено не було. Жодних змін частоти спонтанних викиднів, випадків мертвонародження або незначних вад розвитку не спостерігалось. У іншому обсерваційному міжнародному реєстровому дослідженні з порівняння ризиків небажаних результатів вагітності серед груп жінок, які отримували етанерцепт протягом перших 90 днів вагітності (n=425), та тими, які отримували небіологічні препарати (n=3497), не було зафіксовано підвищеного ризику тяжких вроджених патологій (загальне відношення шансів (ВШ) = 1,22; 95% ДІ: 0,79–1,90; після коригування вибірки відповідно до країни, захворювання жінок, кількості пологів у анамнезі, віку жінок і паління у ранній період вагітності ВШ = 0,96; 95% ДІ: 0,58–1,60). У цьому дослідженні серед жінок, які отримували етанерцепт під час вагітності, також не виявлено підвищеного ризику незначних вроджених дефектів, передчасних пологів, мертвонародження або інфекцій на першому році життя немовлят. Препарат Ерелзі слід застосовувати під час вагітності тільки у разі нагальної потреби.

Етанерцепт проникає крізь плаценту та виявляється в сироватці немовлят, матері яких отримували лікування етанерцептом під час вагітності. Клінічна значущість цього спостереження невідома, однак немовлята можуть мати підвищений ризик розвитку інфекції. Як правило, немовлятам не рекомендується проводити вакцинацію живими вакцинами протягом 16 тижнів після отримання матер'ю останньої дози препарату Ерелзі.

Годування груддю



КОРНОВСЬКА А.В.

Повідомлялося про виділення етанерцепту із грудним молоком людини після підшкірного застосування. Після підшкірного введення тваринам у період лактації етанерцепт виділявся в молоко та виявлявся у плазмі крові щурят. Оскільки імуноглобуліни, як і багато інших лікарських засобів, можуть виділятися з грудним молоком людини, слід прийняти рішення щодо припинення годування груддю або припинення застосування препарату Ерелзі. Приймаючи рішення, слід брати до уваги користь від грудного годування для дитини та користь від терапії для матері.

#### Фертильність

Доклінічні дані стосовно пери- та постнатальної токсичності етанерцепту і впливу етанерцепту на фертильність та загальну репродуктивну здатність відсутні.

#### 4.7 Здатність впливати на швидкість реакції при керуванні автотранспортом або іншими механізмами

Препарат Ерелзі не чинить або чинить незначний вплив на здатність керувати транспортними засобами та іншими механізмами.

#### 4.8 Побічні реакції

##### Резюме профілю безпеки

Найчастіше повідомлялося про розвиток побічних реакцій у вигляді реакцій у місці введення (таких як біль, набряк, свербіж, почервоніння та кровотеча у місці проколівання), інфекцій (таких як інфекції верхніх дихальних шляхів, бронхіт, інфекції сечового міхура та інфекції шкіри), головного болю, алергічних реакцій, утворення аутоантитіл, свербіжу та лихоманки.

Також повідомлялося про виникнення тяжких побічних реакцій. Антагоністи фактора некрозу пухлин (ФНП), такі як етанерцепт, впливають на імунну систему, і їх застосування може впливати на імунний захист проти інфекцій та раку. Тяжкі інфекції на фоні застосування етанерцепту виникали менше ніж в 1 пацієнта зі 100. Звіти включали повідомлення про виникнення сепсису, летальних інфекцій та інфекцій, що загрожують життю. При застосуванні етанерцепту повідомлялося про виникнення різних злоякісних пухлин, включаючи злоякісні пухлини грудної залози, легень, шкіри, лімфатичних вузлів (лімфома).

Повідомлялося про розвиток тяжких гематологічних, неврологічних та аутоімунних реакцій. Рідко повідомлялось про панцитопенію та дуже рідко – про апластичну анемію. При застосуванні етанерцепту повідомлялося про рідкісні та дуже рідкісні випадки центральної та периферичної демієлінізації, відповідно. Існують повідомлення про розвиток вовчака, патологічних станів, пов'язаних з вовчаком, васкуліту.

##### Перелік побічних реакцій у вигляді таблиці

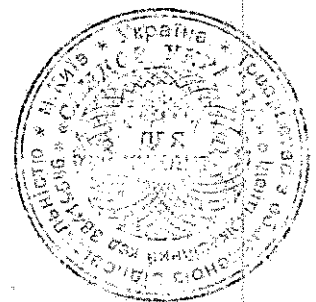
Наведений нижче перелік побічних реакцій ґрунтується на результатах клінічних випробувань у дорослих, а також на даних післяреєстраційного нагляду.

У кожному класі органів та систем побічні реакції наведено відповідно до частоти їх виникнення (кількості пацієнтів, у яких очікується розвиток цієї реакції), згідно із наступними категоріями: дуже часто ( $\geq 1/10$ ); часто (від  $\geq 1/100$  до  $< 1/10$ ); нечасто (від  $\geq 1/1000$  до  $< 1/100$ ); рідко (від  $\geq 1/10\ 000$  до  $< 1/1000$ ); дуже рідко ( $< 1/10\ 000$ ); частота невідома (не можна розрахувати за наявними даними).

Клас системи органів	Дуже часто $\geq 1/10$	Часто від $\geq 1/100$ до $< 1/10$	Нечасто від $\geq 1/1000$ до $< 1/100$	Рідко від $\geq 1/10\ 000$ до $< 1/1000$	Дуже рідко $< 1/10\ 000$	Частота невідома (не можна розрахувати за наявними даними)
Інфекції та інвазії	інфекції (включаючи інфекції)		тяжкі інфекції (включаючи пневмонію,	туберкульоз, опортуністичні інфекції (включаючи		реактивація гепатиту В, <i>listeria</i> .

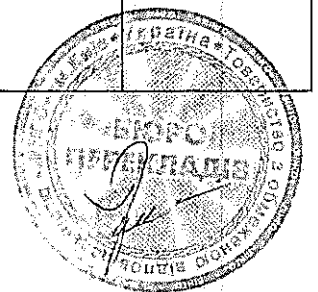
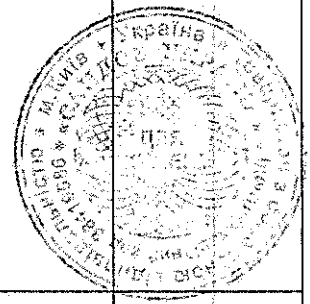
КОРНОВСЬКА А.В.


верхніх дихальних шляхів, бронхіт, цистит, шкірні інфекції)*		целюліт, бактеріальний артрит, сепсис, паразитарні інфекції)*	інвазивні грибові, протозойні, бактеріальні, атипові мікобактеріальні, вірусні інфекції та інфекції, викликані (Legionella)*		
--	--	---	--	--	--



КОРНОВСЬКА А.В.

Клас системн органів	Дуже часто ≥ 1/10	Часто від ≥ 1/100 до < 1/10	Нечасто від ≥ 1/1000 до < 1/100	Рідко від ≥ 1/10 000 до < 1/1000	Дуже рідко < 1/10 000	Частота невідома (не можна розрахувати за наявними даними)
Доброякісні, злоякісні та неуточнені новоутворення (включаючи кісти та поліпи)			немеланомний рак шкіри* (див. розділ 4.4)	злоякісна меланома (див. розділ 4.4), лімфома, лейкоз		Карцинома клітин Меркеля (див. розділ 4.4), саркома Капоші
Порушення з боку крові та лімфатичної системи			тромбоцитопенія, анемія, лейкопенія, нейтропенія	панцитопенія*	апластична анемія*	гемофагоцитарний синдром (зокрема синдром активації макрофагів)*
Порушення з боку імунної системи		алергічні реакції (див. «Порушення з боку шкіри та підшкірних тканин»), утворення аутоантитіл*	васкуліти (включаючи васкуліти, позитивні до антинейтрофільних цитоплазматичних антитіл)	тяжкі алергічні/анафілактичні реакції (включаючи ангіоневротичний набряк, бронхоспазм), саркоїдоз		погіршення симптомів дерматоміозиту
Порушення з боку нервової системи	головний біль			явища демієлінізації ЦНС, подібні до тих, що спостерігаються при розсіяному склерозі або станах локалізованої демієлінізації, таких як неврит зорового нерва та поперечний мієліт (див. розділ 4.4), випадки периферичної демієлінізації, включаючи синдром Гійєна–Барре, хронічну запальну демієлінізуючу полінейропатію, демієлінізуючу полінейропатію та мультифокальну моторну нейропатію (див. розділ 4.4), судоми		
Порушення з боку органів зору			увеїт, склерит			
Серцеві порушення			погіршення застійної серцевої недостатності (див. розділ 4.4)	вперше виявлена застійна серцева недостатність (див. розділ 4.4)		



КОРНОВСЬКА А.В. 

Клас системн органів	Дуже часто $\geq 1/10$	Часто від $\geq 1/100$ до $< 1/10$	Нечасто від $\geq 1/1000$ до $< 1/100$	Рідко від $\geq 1/10\ 000$ до $< 1/1000$	Дуже рідко $< 1/10\ 000$	Частота невідома (не можна розрахувати за наявними даними)
Респіраторні, торакальні та медіастинальні порушення				інтерстиціальне захворювання легень (включаючи пневмоніт та фіброз легень)*		
Гепатобіліарні порушення			підвищення рівнів печінкових ферментів*	аутоімунний гепатит*		
Порушення з боку шкіри та підшкірних тканин		свербіж, висип	ангіоневротичний набряк, псоріаз (включаючи виникнення або погіршення захворювання та пустульозний псоріаз, переважно на долонях та підощвах), кропив'янка, псоріазоформний висип	синдром Стівенса-Джонсона, шкірні форми васкуліту (включаючи гіперсенситивний васкуліт), мультиформна еритема, ліхеноїдні реакції	токсичний епідермальний некроліз	
Порушення з боку скелетно-м'язової та сполучної тканини				шкірний червоний вовчак, підгострий шкірний червоний вовчак, вовчакоподібний синдром		
Загальні розлади та реакції у місці введення	реакції у місці введення (включаючи кровотечу, утворення підшкірної гематоми, еритему, свербіж, біль, набряк)*	пірексія				
Порушення з боку шлунково-кишкового тракту			запальне захворювання кишечника			

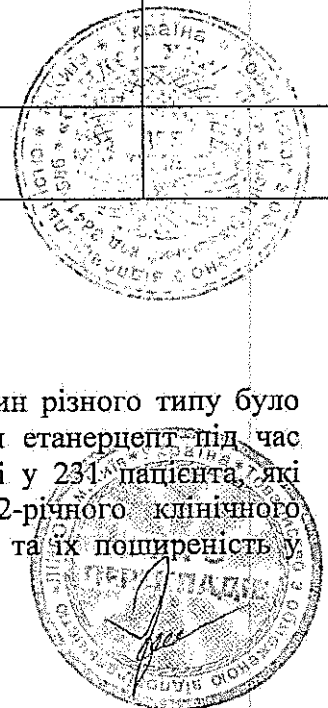
\*Див. опис окремих побічних реакцій нижче.

### Опис окремих побічних реакцій

#### *Злоякісні та лімфопрولیферативні захворювання*

Сто двадцять дев'ять (129) випадків утворення нових злоякісних пухлин різного типу було виявлено у 4114 пацієнтів з ревматоїдним артритом, які отримували етанерцепт під час клінічних випробувань впродовж приблизно до 6 років, в тому числі у 231 пацієнта, які отримували етанерцепт у комбінації з метотрексатом протягом 2-річного клінічного дослідження з активним контролем. Частота виникнення таких явищ та їх поширеність у

КОРНОВСЬКА А.В.



вищезазначених клінічних дослідженнях були подібними до тих, що очікуються для популяції, яка брала участь у дослідженнях. У клінічних випробуваннях тривалістю приблизно 2 роки за участю 240 пацієнтів з псоріатичним артритом, які отримували етанерцепт, загалом було зафіксовано 2 випадки виникнення злоякісних новоутворень. У клінічних дослідженнях застосування препарату тривалістю більше 2 років за участю 351 пацієнта з анкілозуючим спондилітом було зареєстровано 6 випадків виникнення злоякісних новоутворень у пацієнтів, які отримували етанерцепт. Повідомлялося про 30 випадків розвитку злоякісних новоутворень і 43 випадки немеланомного раку шкіри під час подвійних сліпих і відкритих досліджень тривалістю до 2,5 року за участю 2711 пацієнтів з бляшковим псоріазом, які отримували лікування етанерцептом.

Повідомлялося про 18 випадків виникнення лімфоми під час клінічних досліджень застосування етанерцепту за участю 7416 пацієнтів з ревматоїдним артритом, псоріатичним артритом, анкілозуючим спондилітом та псоріазом.

Також було отримано повідомлення про виникнення різних злоякісних новоутворень (у тому числі карциноми молочної залози, легень та лімфоми) у постмаркетинговий період (див. розділ 4.4).

#### *Реакції в місці введення*

У порівнянні з плацебо у пацієнтів з ревматичними захворюваннями, які застосовували етанерцепт, частота виникнення реакцій в місці ін'єкції була значно вищою (36 % проти 9 %). Реакції в місці ін'єкції зазвичай виникали впродовж першого місяця. Середня тривалість становила приблизно 3–5 днів. У більшості випадків лікування реакцій у місці ін'єкції не проводилося; більшість із тих пацієнтів, кому надавали лікування, отримувала препарати для місцевого застосування, такі як кортикостероїди або пероральні антигістамінні препарати. Окрім того, у деяких пацієнтів виникали рецидиви реакції в місці ін'єкції, які характеризувалися появою шкірної реакції у місці здійснення останньої ін'єкції з одночасним виникненням реакцій на тих ділянках, де проводилися попередні ін'єкції. Ці реакції, як правило, мали тимчасовий характер та не виникали повторно під час подальшого лікування.

Під час контрольованих досліджень із залученням пацієнтів з бляшковим псоріазом протягом перших 12 тижнів лікування реакції в місці ін'єкції виникли приблизно у 13,6 % пацієнтів, які отримували етанерцепт, порівняно з 3,4% пацієнтів, які отримували плацебо.

#### *Тяжкі інфекції*

У плацебо-контрольованих дослідженнях не спостерігалось збільшення частоти виникнення тяжких інфекцій (летальних, загрозливих для життя або тих, що вимагали госпіталізації чи внутрішньовенного введення антибіотиків). Тяжкі інфекції виникли у 6,3% пацієнтів з ревматоїдним артритом, що отримували етанерцепт впродовж періоду до 48 місяців. До них належали абсцес (різної локалізації), бактеріємія, бронхіт, бурсит, целоліт, холецистит, діарея, дивертикуліт, ендокардит (підозрюваний), гастроентерит, гепатит В, оперізуючий лишай, трофічні виразки нижніх кінцівок, інфекції ротової порожнини, остеомієліт, отит, перитоніт, пневмонія, пієлонефрит, сепсис, септичний артрит, синусит, інфекції шкіри, виразкове ураження шкіри, інфекції сечовивідних шляхів, васкуліт та ранова інфекція. Частота виникнення серйозних інфекцій під час 2-річного дослідження з активним контролем в усіх групах була аналогічною (пацієнти отримували етанерцепт чи метотрексат як монотерапію або етанерцепт у комбінації з метотрексатом). Однак не можна виключати, що застосування комбінації етанерцепту з метотрексатом може бути пов'язане зі збільшенням частоти виникнення інфекцій.

Під час плацебо-контрольованих випробувань тривалістю до 24 тижнів не було виявлено різниці у частоті виникнення інфекційних захворювань у пацієнтів з бляшковим псоріазом, які

КОРНОВСЬКА А.В.



застосовували етанерцепт або плацебо. Тяжкі інфекції, що спостерігалися у пацієнтів, яких лікували етанерцептом, включали целюліт, гастроентерит, пневмонію, холецистит, остеомієліт, гастрит, апендицит, аспит, зумовлений стрептококами, міозит, септичний шок, дивертикуліт та абсцес. Один пацієнт повідомив про виникнення тяжкої інфекції (пневмонії) під час проведення подвійних сліпих та відкритих досліджень застосування цього лікарського засобу при псоріатичному артриті.

Під час застосування етанерцепту було зареєстровано тяжкі та летальні інфекції бактеріальної, мікобактеріальної (включаючи мікобактерії туберкульозу), вірусної та грибової етіології. Деякі з них виникали протягом декількох тижнів від початку застосування етанерцепту у пацієнтів, які, крім ревматоїдного артриту, мали основні захворювання (наприклад цукровий діабет, застійну серцеву недостатність, активні або хронічні інфекції в анамнезі) (див. розділ 4.4). Застосування етанерцепту може збільшити смертність у пацієнтів з діагностованим сепсисом.

Повідомлялося про виникнення опортуністичних інфекцій, у тому числі інвазивних грибкових, протозойних, бактеріальних (включаючи інфекції, викликані такими збудниками, як *Listeria* та *Legionella*) і атипичних мікобактеріальних інфекцій, пов'язаних із застосуванням етанерцепту. Згідно із сукупними даними, отриманими у клінічних випробуваннях, для 15402 учасників досліджень, які отримували етанерцепт, загальна частота виникнення опортуністичних інфекцій становила 0,09 %. Цей показник, скоригований з урахуванням експозиції, становив 0,06 випадку на 100 пацієнто-років. За даними постмаркетингового спостереження приблизно половину повідомлень з усього світу про розвиток опортуністичних інфекцій становили повідомлення про інвазивні грибкові інфекції, найбільш поширеними з яких були інфекції, спричинені грибами родів *Candida*, *Pneumocystis*, *Aspergillus* та *Histoplasma*. Причиною більше ніж половини всіх випадків смерті пацієнтів, у яких розвинулися опортуністичні інфекції, були інвазивні грибкові інфекції. Більшість випадків з летальними наслідками сталися у пацієнтів з пневмоцистною пневмонією, невстановленою системною грибковою інфекцією та аспергільозом (див. розділ 4.4).

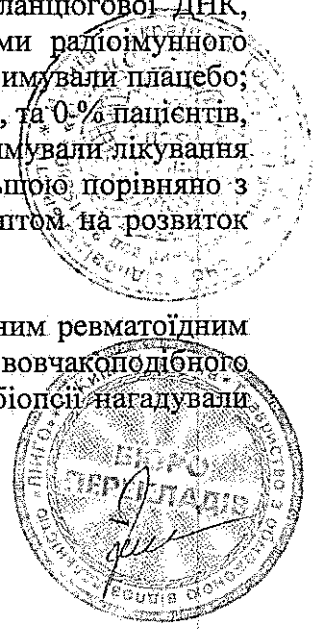
#### Аутоантитіла

Зразки сироватки крові дорослих пацієнтів досліджували на наявність аутоантитіл у кількох контрольних часових точках. Серед пацієнтів з ревматоїдним артритом, у яких оцінювали наявність антинуклеарних антитіл, відсоток пацієнтів, які вперше стали позитивними стосовно утворення антинуклеарних антитіл ( $\geq 1:40$ ), був вищим серед пацієнтів, які отримували етанерцепт (11 %), порівняно із пацієнтами, які отримували плацебо (5 %). Відсоток пацієнтів, які вперше стали позитивними щодо утворення антитіл до нативної дволанцюгової ДНК, також був вищим серед пацієнтів, які отримували етанерцепт (за даними радіоімунного аналізу: 15 % пацієнтів, які отримували етанерцепт, та 4 % пацієнтів, які отримували плацебо; за даними тесту з *Crithidia luciliae*: 3 % пацієнтів, які отримували етанерцепт, та 0 % пацієнтів, які отримували плацебо відповідно). Аналогічно кількість пацієнтів, які отримували лікування етанерцептом та у яких утворилися антикардіоліпінові антитіла, була більшою порівняно з пацієнтами, які отримували плацебо. Вплив тривалого лікування етанерцептом на розвиток аутоімунних захворювань невідомий.

Находили поодинокі повідомлення про пацієнтів, у тому числі із позитивним ревматоїдним фактором, у яких утворилися інші аутоантитіла із одночасним виникненням вовчачкоподібного синдрому або висипів, які за своєю клінічною картиною та результатами біопсії нагадували підгострий шкірний вовчак або дискоїдний вовчак.

#### Панцитопенія та апластична анемія

КОРНОВСЬКА А.В.



У постмаркетинговий період було отримано повідомлення про випадки панцитопенії та апластичної анемії, деякі з яких мали летальний наслідок (див. розділ 4.4).

*Інтерстиціальне захворювання легень*

У контрольованих клінічних дослідженнях етанерцепту для всіх показань частота (відносна частота виникнення) інтерстиціального захворювання легень у пацієнтів, які отримували етанерцепт без одночасного застосування метотрексату, становила 0,06 % (частота: рідко). У контрольованих клінічних дослідженнях, в яких дозволялось одночасне застосування етанерцепту та метотрексату, частота (відносна частота виявлення) інтерстиціального захворювання легень становила 0,47 % (частота: нечасто). У постмаркетинговий період було отримано повідомлення про випадки інтерстиціального захворювання легень (включаючи пневмоніт та фіброз легень), деякі з яких мали летальний наслідок.

*Супутнє лікування анакінрою*

У дослідженнях, під час яких дорослі пацієнти одночасно отримували етанерцепт та анакінру, частота виникнення тяжких інфекцій була вищою порівняно із такою при монотерапії етанерцептом. У 2 % пацієнтів (3 зі 139) розвинулася нейтропенія (абсолютне число нейтрофілів <1000/мм<sup>3</sup>). На фоні нейтропенії у одного пацієнта розвинувся целполіт, який вилікували в умовах стаціонару (див. розділи 4.4 та 4.5).

*Підвищення рівнів печінкових ферментів*

Протягом подвійних сліпих періодів контрольованих клінічних досліджень етанерцепту для всіх показань частота (частка випадків) побічних реакцій у формі підвищення рівнів печінкових ферментів у пацієнтів, які отримували етанерцепт без одночасного застосування метотрексату, становила 0,54 % (частота: нечасто). Протягом подвійних сліпих періодів контрольованих клінічних досліджень, в яких було дозволено одночасне застосування етанерцепту та метотрексату, частота (частка випадків) побічних реакцій у формі підвищення рівнів печінкових ферментів становила 4,18 % (частота: часто).

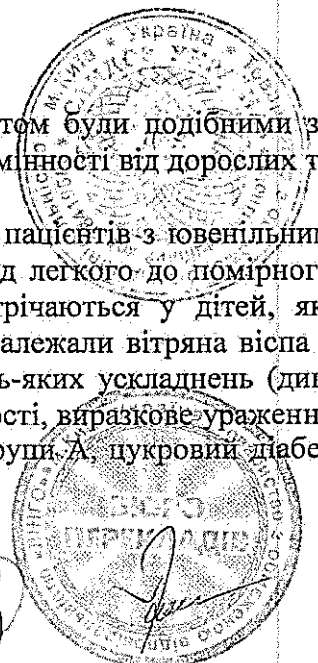
*Аутоімунний гепатит*

У контрольованих клінічних дослідженнях етанерцепту для всіх показань частота (відносна частота виникнення) аутоімунного гепатиту в пацієнтів, які отримували етанерцепт без одночасного застосування метотрексату, становила 0,02 % (частота: рідко). У контрольованих клінічних дослідженнях, у яких було дозволено одночасне застосування етанерцепту та метотрексату, частота (відносна частота виявлення) аутоімунного гепатиту становила 0,24 % (частота: нечасто).

Діти

*Побічні ефекти у дітей з ювенільним ідіопатичним артритом*

У цілому побічні ефекти у дітей з ювенільним ідіопатичним артритом були подібними за частотою і типом до тих, що спостерігалися у дорослих пацієнтів. Відмінності від дорослих та інші специфічні дані, які потребують урахування, наведено нижче. Інфекції, що спостерігалися під час клінічних досліджень за участю пацієнтів з ювенільним ідіопатичним артритом віком від 2 до 18 років, як правило, були від легкого до помірного ступеня тяжкості, а за типом відповідали тим, що зазвичай зустрічаються у дітей, які лікуються амбулаторно. До зафіксованих тяжких побічних реакцій належали вітряна віспа з ознаками та симптомами асептичного менінгіту, які минали без будь-яких ускладнень (див. також розділ 4.4), апендицит, гастроентерит, депресія/розлад особистості, виразкове ураження шкіри, езофагіт/гастрит, септичний шок, викликаний стрептококом групи А, цукровий діабет 1-го типу та інфекція м'яких тканин і післяопераційних ран.



КОРНОВСЬКА А.В.

*(Handwritten signature)*



У одному дослідженні за участю дітей з ювенільним ідіопатичним артритом віком від 4 до 17 років під час застосування етанерцепту протягом 3 місяців (перша відкрита частина дослідження) інфекція виникла у 62 % дітей (43 з 69). Частота виникнення і тяжкість інфекцій у 58 пацієнтів, які завершили раніше розпочате лікування під час 12-місячного відкритого клінічного дослідження, були аналогічними. Види і співвідношення побічних явищ у пацієнтів з ювенільним ідіопатичним артритом були подібними до тих, що спостерігалися в дослідженнях етанерцепту за участю дорослих пацієнтів з ревматоїдним артритом. Більшість із них були легкими. Деякі побічні реакції спостерігалися частіше у 69 пацієнтів з ювенільним ідіопатичним артритом, які отримували лікування етанерцептом протягом 3 місяців, порівняно з 349 дорослими пацієнтами з ревматоїдним артритом. До них належать головний біль (19 % пацієнтів, 1,7 випадку на одного пацієнта на рік), нудота (9 %, 1,0 випадок на одного пацієнта на рік), біль у животі (19 %, 0,74 випадку на одного пацієнта на рік) і блювання (13 %, 0,74 випадку на одного пацієнта на рік).

Під час проведення клінічних випробувань серед пацієнтів з ювенільним ідіопатичним артритом зареєстровано 4 випадки виникнення синдрому активації макрофагів.

#### *Побічні ефекти у дітей з бляшковим псоріазом*

У 48-тижневому дослідженні за участю 211 дітей з бляшковим псоріазом віком від 4 до 17 років виявлені побічні ефекти були подібними до тих, що спостерігалися у попередніх дослідженнях із залученням дорослих пацієнтів з бляшковим псоріазом.

#### Звітування про підозрювані побічні реакції

Звітування про підозрювані побічні реакції після реєстрації лікарського засобу має важливе значення. Це дає змогу здійснювати безперервний моніторинг співвідношення користь/ризик, пов'язаних із застосуванням лікарського засобу. Медичних працівників просять звітувати про будь-які підозрювані побічні реакції за допомогою національної системи звітності, вказаної у Додатку V.

#### **4.9 Передозування**

Під час проведення клінічних випробувань за участю пацієнтів з ревматоїдним артритом не було зареєстровано жодних токсичних явищ, які б вимагали обмеження дози. Найвищою дозою серед тих, що оцінювалися, була доза навантаження 32 мг/м<sup>2</sup>, введена внутрішньовенно, з подальшим підшкірним введенням 16 мг/м<sup>2</sup> 2 рази на тиждень. Один пацієнт з ревматоїдним артритом помилково самостійно вводив по 62 мг етанерцепту підшкірно два рази на тиждень протягом 3 тижнів, при цьому жодних побічних ефектів у нього не виникло. Специфічний антидот для етанерцепту невідомий.

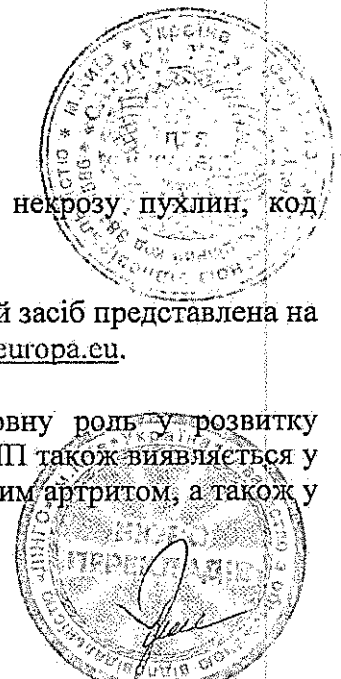
## **5. ФАРМАКОЛОГІЧНІ ВЛАСТИВОСТІ**

### **5.1 Фармакодинаміка**

Фармакотерапевтична група: Імуносупресанти, інгібітори фактора-α некрозу пухлин, код АТХ: L04AB01

Препарат Ерелзі є біологічним. Детальна інформація про цей лікарський засіб представлена на веб-сайті Європейського агентства з лікарських засобів <http://www.ema.europa.eu>.

Фактор некрозу пухлин (TNF, ФНП) – цитокін, що відіграє основну роль у розвитку запального процесу при ревматоїдному артриті. Підвищений рівень ФНП також виявляється у синовіальній оболонці та псоріатичних бляшках пацієнтів із псоріатичним артритом, а також у



сироватці та синовіальній тканині пацієнтів із анкілозивним спондилітом. Інфільтрація псоріатичної бляшки запальними клітинами, включаючи Т-клітини, призводить до підвищення рівня ФНП у місцях псоріатичного ураження порівняно з неуразженими ділянками шкіри. Етанерцепт є конкурентним інгібітором зв'язування ФНП із його поверхневими клітинними рецепторами, а отже, він пригнічує біологічну активність ФНП. ФНП та лімфотоксин-прозапальні цитокіни, які зв'язуються із двома окремими клітинними поверхневими рецепторами фактора некрозу пухлин (РФНП): 55 кДа (р55) та 75 кДа (р75). Обидва РФНП існують в організмі в мембранозв'язаній та розчинній формах. Розчинні РФНП регулюють біологічну активність ФНП.

ФНП та лімфотоксин існують переважно у вигляді гомотримерів, а їх біологічна активність залежить від перехресного зшивання рецепторів ФНП, що знаходяться на поверхні клітини. Димерні розчинні рецептори, такі як етанерцепт, мають більшу афінність до ФНП, ніж мономерні рецептори, а тому є значно потужнішими конкурентними інгібіторами зв'язування ФНП з його клітинними рецепторами. Крім того, використання фрагмента Fc імуноглобуліну як елемента зв'язування у структурі димерного рецептора подовжує період напіввиведення препарату із сироватки крові.

### Механізм дії

Значна частина патологічних змін у суглобах при ревматоїдному артриті та анкілозуючому спондиліті, а також патології шкіри при бляшковому псоріазі виникають внаслідок впливу прозапальних молекул, які є частиною системи, яку контролює ФНП. Вважається, що механізм дії етанерцепту полягає у конкурентному інгібуванні зв'язування ФНП з рецепторами ФНП на поверхні клітини, перешкоджаючи виникненню клітинної відповіді, опосередкованої ФНП, за рахунок біологічної інактивації ФНП. Етанерцепт також здатний модулювати біологічні відповіді, що контролюються додатковими молекулами, які передають сигнал у низхідному напрямку (наприклад, цитокіни, адгезивні молекули або протеїнази), та стимулюються або регулюються ФНП.

### Клінічна ефективність та безпека

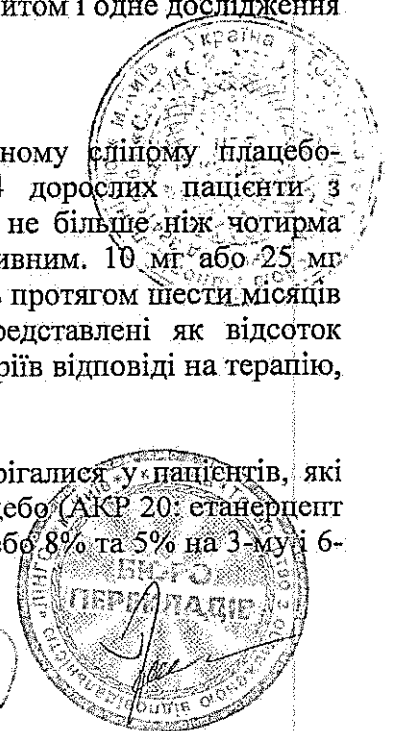
Даний розділ містить інформацію, отриману під час проведення чотирьох рандомізованих контрольованих клінічних досліджень за участю дорослих пацієнтів із ревматоїдним артритом, 1 дослідження за участю дорослих пацієнтів із псоріатичним артритом, 1 дослідження за участю дорослих пацієнтів із анкілозуючим спондилітом, два дослідження за участю дорослих пацієнтів із аксіальним спондилоартритом без рентгенологічного підтвердження, чотири дослідження за участю дорослих пацієнтів із бляшковим псоріазом, три дослідження за участю пацієнтів із ювенільним ідіопатичним артритом і одне дослідження за участю дітей з бляшковим псоріазом.

#### Дорослі пацієнти з ревматоїдним артритом

Ефективність етанерцепту оцінювалася в рандомізованому подвійному сліпому плацебо-контрольованому дослідженні. У дослідженні брали участь 234 дорослих пацієнти з ревматоїдним артритом, у яких лікування щонайменше одним, але не більше ніж чотирма базисними протиревматичними препаратами (БПРТ), було неефективним. 10 мг або 25 мг препарату Ерелзі або плацебо вводили підшкірно два рази на тиждень протягом шести місяців поспіль. Результати цього контрольованого дослідження були представлені як відсоток поліпшення стану при ревматоїдному артриті з використанням критеріїв відповіді на терапію, розроблених Американською колегією ревматологів (АКР).

На 3 та 6 місяці лікування відповідь АКР 20 і 50 частіше спостерігалася у пацієнтів, які отримували етанерцепт, порівняно із пацієнтами, які отримували плацебо (АКР 20: етанерцепт 62% і 59%, плацебо 23% і 11%; АКР 50: етанерцепт 41% і 40%, плацебо 8% та 5% на 3-му і 6-

КОРНОВСЬКА А.В.



му місяці відповідно;  $p < 0,01$  для етанерцепту порівняно з плацебо в усіх контрольних часових точках як для показника АКР 20, так і для АКР 50).

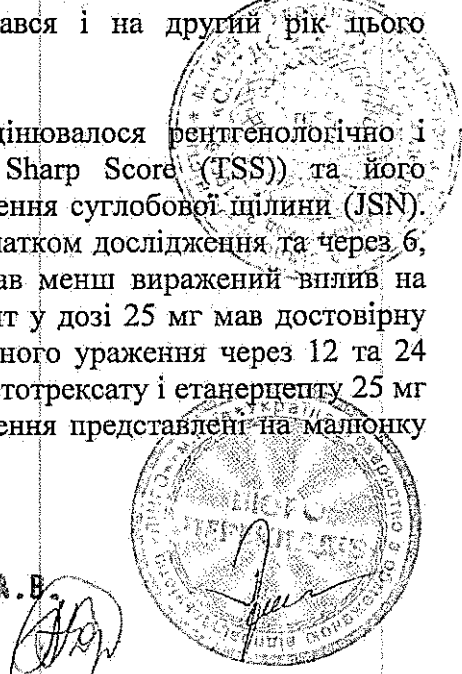
Приблизно 15% учасників дослідження, які отримували етанерцепт, досягли відповіді АКР 70 на 3 та 6 місяці дослідження порівняно з менш ніж 5% учасників дослідження у групі плацебо. У пацієнтів, які отримували етанерцепт, клінічні ефекти, як правило, з'являлися протягом 1-2 тижнів від початку терапії і практично завжди виникали до 3 місяця лікування. Спостерігалася залежність доза-ефект: результати, отримані при введенні дози 10 мг, були вищі тих, що були отримані при застосуванні плацебо, і нижчі тих, що були отримані при застосуванні дози 25 мг. Етанерцепт мав достовірно кращі результати, ніж плацебо, за всіма компонентами критерію АКР, а також за всіма іншими показниками визначення активності ревматоїдного артриту, що не увійшли до АКР критерію відповіді на терапію, наприклад ранкової скутості. Опитувальник оцінки стану здоров'я (Health Assessment Questionnaire, HAQ), який містить такі розділи, як інвалідизація, життєва енергія, психічне здоров'я, загальний стан здоров'я та стан здоров'я з урахуванням артриту, заповнювався кожні 3 місяці впродовж усього дослідження. Порівняно з контрольною групою, на 3 та 6 місяці дослідження у пацієнтів, які отримували етанерцепт, спостерігалася поліпшення показників в усіх розділах HAQ.

Зазвичай після припинення застосування етанерцепту симптоми артриту з'являлися знову впродовж одного місяця. Згідно з результатами відкритих досліджень, інтенсивність відповіді на лікування етанерцептом після перерви тривалістю до 24 місяців була подібною тій, що спостерігалася у пацієнтів, які отримували безперервне лікування. У відкритих розширених дослідженнях, під час яких пацієнти безперервно отримували етанерцепт, тривала стійка відповідь на лікування спостерігалася впродовж періоду до 10 років.

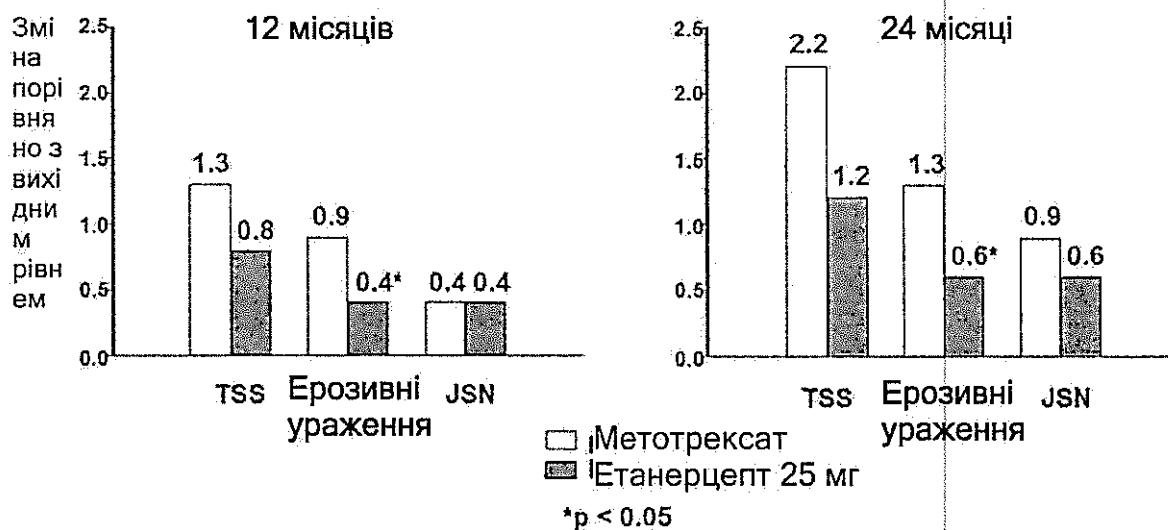
Ефективність етанерцепту порівнювали з ефективністю метотрексату у рандомізованому дослідженні з активним контролем та з замаскованими радіографічними визначеннями первинної кінцевої точки, яке проводилося серед 632 дорослих пацієнтів з активним ревматоїдним артритом (тривалістю менше 3 років), що ніколи не отримували лікування метотрексатом. Етанерцепт вводили підшкірно по 10 або 25 мг два рази на тиждень впродовж періоду до 24 місяців. Дозу метотрексату протягом перших 8 тижнів дослідження підвищували з 7,5 мг на тиждень до 20 мг на тиждень і продовжували вводити протягом 24 місяців. Клінічне покращення, в тому числі початок дії, при застосуванні 25 мг етанерцепту протягом 2 тижнів, було подібним до того, що спостерігалася у попередніх дослідженнях, і зберігалася протягом 24 місяців. Перед початком дослідження пацієнти мали помірний ступінь інвалідизації із середнім показником суми балів за опитувальником HAQ від 1,4 до 1,5. Лікування етанерцептом у дозі 25 мг призвело до значного поліпшення стану через 12 місяців, при цьому майже 44% пацієнтів досягли нормальних показників за опитувальником HAQ (менше 0,5). Отриманий ефект від лікування зберігався і на другий рік цього дослідження.

У цьому дослідженні структурне ушкодження суглобів оцінювалося рентгенологічно і виражалось як зміна загального показника Шарпа (Total Sharp Score (TSS)) та його компонентів: показника ерозивного ураження у балах та звуження суглобової щілини (JSN). Рентгенограми руки/зап'ястка і стопи були отримані перед початком дослідження та через 6, 12 і 24 місяці. Етанерцепт у дозі 10 мг завжди демонстрував менш виражений вплив на структурне ушкодження суглобів, ніж у дозі 25 мг. Етанерцепт у дозі 25 мг мав достовірну перевагу перед метотрексатом з точки зору показника ерозивного ураження через 12 та 24 місяці. Відмінності у показниках TSS і JSN при застосуванні метотрексату і етанерцепту 25 мг не були статистично достовірними. Результати цього дослідження представлені на малюнку нижче.

КОРНОВСЬКА А.В.



**Рентгенологічні зміни: порівняння етанерцепту та метотрексату у пацієнтів з РА, який триває менше 3 років**

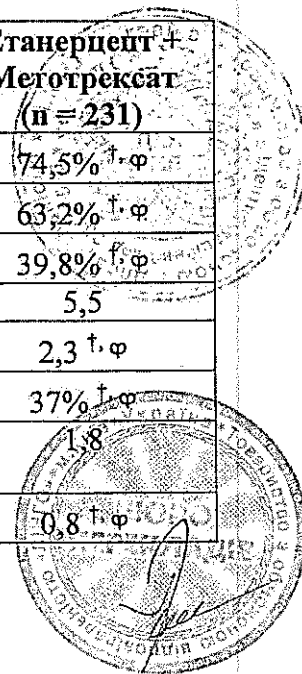


У іншому подвійному сліпому рандомізованому дослідженні з активним контролем порівнювали клінічну ефективність, безпеку та рентгенологічні зміни у пацієнтів з ревматоїдним артритом, які отримували монотерапію етанерцептом (по 25 мг 2 рази на тиждень), монотерапію метотрексатом (від 7,5 до 20 мг на тиждень, середня доза 20 мг) та комбіноване лікування етанерцептом та метотрексатом, застосування яких було розпочато одночасно. Дослідження проводили за участю 682 дорослих пацієнтів, хворих на ревматоїдний артрит, від 6 місяців до 20 років (в середньому 5 років) та у яких ефект від лікування щонайменше одним БІРПІ, окрім метотрексату, був менш ніж задовільним.

У групі пацієнтів, які отримували етанерцепт у комбінації з метотрексатом, спостерігалися достовірно вищі показники АСР 20, АСР 50, АСР 70 та поліпшення результатів за шкалою активності захворювання (DAS) та опитувальником HAQ як на 24, так і 52 тижні, порівняно із пацієнтами з будь-якої із груп, де проводилася монотерапія (результати наведені у таблиці нижче). Достовірні переваги застосування комбінації етанерцепту з метотрексатом порівняно з монотерапією одним з цих препаратів також спостерігалися і по закінченню 24 місяців лікування.

**Результати вивчення клінічної ефективності через 12 місяців: порівняння етанерцепту з метотрексатом та з комбінацією етанерцепту з метотрексатом у пацієнтів, хворих на ревматоїдний артрит від 6 місяців до 20 років**

Кінцева точка		Метотрексат (n = 228)	Етанерцепт (n = 223)	Етанерцепт + Метотрексат (n = 231)
Показники АСР <sup>3</sup>	АСР 20	58,8%	65,5%	74,5% †, φ
	АСР 50	36,4%	43,0%	63,2% †, φ
	АСР 70	16,7%	22,0%	39,8% †, φ
DAS	Вихідний бал <sup>b</sup>	5,5	5,7	5,5
	Бал на 52 тижні <sup>b</sup>	3,0	3,0	2,3 †, φ
	Ремісія <sup>3</sup>	14%	18%	37% †, φ
HAQ	Вихідний показник	1,7	1,7	1,8
	52-й тиждень	1,1	1,0	0,8 †, φ



a: Пацієнти, які не завершили 12-місячне лікування у дослідженні, вважалися такими, у яких відповідь на лікування відсутня.

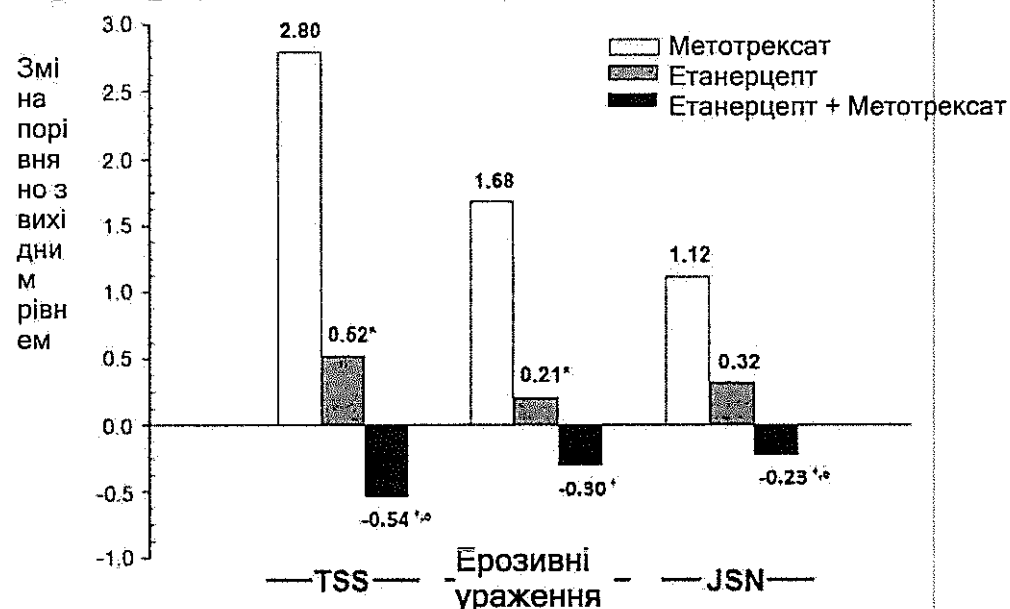
b: Показники активності захворювання у балах (DAS) є середніми значеннями.

c: Ремісія визначалася як DAS < 1,6.

Значення p при попарному порівнянні: † = p < 0,05 для порівняння комбінації етанерцепт + метотрексат із метотрексатом та φ = p < 0,05 для порівняння комбінації етанерцепт + метотрексат із етанерцептом.

Рентгенологічні зміни через 12 місяців у групі пацієнтів, що отримували етанерцепт, були достовірно менш вираженими порівняно з групою метотрексату, в той час як комбінація цих препаратів була достовірно ефективнішою, ніж кожен із цих препаратів у вигляді монотерапії, з точки зору уповільнення рентгенологічних змін (див. мал. нижче).

**Рентгенологічні зміни: порівняння етанерцепту з метотрексатом та з комбінацією етанерцепту з метотрексатом у пацієнтів, хворих на ревматоїдний артрит від 6 місяців до 20 років (результати за 12 місяців)**

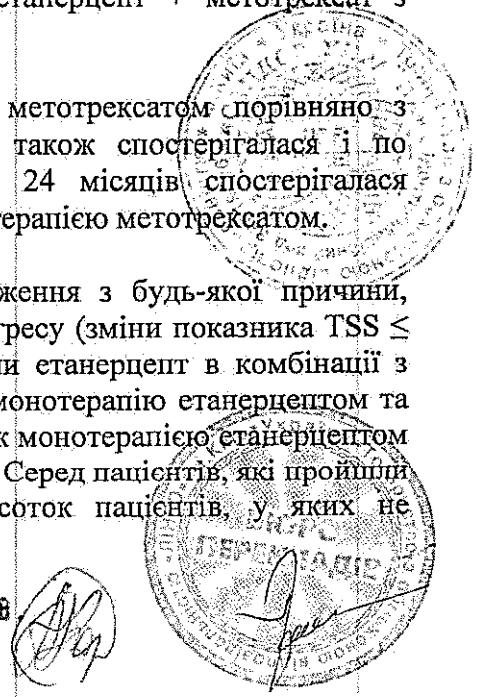


Значення p при попарному порівнянні: \* = p < 0.05 для порівняння етанерцепту з метотрексатом, † = p < 0,05 для порівняння комбінації етанерцепт + метотрексат з метотрексатом і φ = p < 0,05 для порівняння комбінації етанерцепт + метотрексат з етанерцептом.

Достовірна перевага застосування комбінації етанерцепту з метотрексатом порівняно з монотерапією метотрексатом та монотерапією етанерцептом також спостерігалася і по закінченні 24 місяців лікування. Аналогічно по закінченні 24 місяців спостерігалася достовірна перевага монотерапії етанерцептом порівняно з монотерапією метотрексатом.

Під час аналізу, в якому всі пацієнти, що вибули з дослідження з будь-якої причини, вважалися такими, які мали прогрес, відсоток пацієнтів без прогресу (зміни показника TSS ≤ 0,5) на 24 місяці був вищим в групі пацієнтів, що отримували етанерцепт в комбінації з метотрексатом порівняно з групами пацієнтів, що отримували монотерапію етанерцептом та метотрексатом (62%, 50% і 36% відповідно, p < 0,05). Різниця між монотерапією етанерцептом та метотрексатом також була статистично достовірною (p < 0,05). Серед пацієнтів, які пройшли повний 24-місячний курс терапії у цьому дослідженні, відсоток пацієнтів, у яких не спостерігався прогрес, становив 78%, 70% і 61% відповідно.

КОРНОВСЬКА А.В.



Безпеку та ефективність етанерцепту у дозі 50 мг (2 підшкірні ін'єкції по 25 мг), що застосовується 1 раз на тиждень, оцінювали у подвійному сліпому плацебо-контрольованому дослідженні за участю 420 пацієнтів з активним ревматоїдним артритом. У цьому дослідженні 53 пацієнти отримували плацебо, 214 пацієнтів отримували етанерцепт у дозі 50 мг 1 раз на тиждень і 153 пацієнти отримували етанерцепт у дозі 25 мг 2 рази на тиждень. На 8 тижні лікування профілі безпеки та ефективності двох режимів терапії етанерцептом були зіставними з точки зору їх впливу на симптоматику ревматоїдного артриту; проте дані, отримані на 16 тижні, не продемонстрували зіставлення (відсутність переваг) цих двох режимів терапії. Було виявлено, що одноразове введення етанерцепту в дозі 50 мг/мл є біоеквівалентним двом одночасним ін'єкціям по 25 мг/мл.

*Дорослі пацієнти з псоріатичним артритом*

Ефективність етанерцепту оцінювалася в одному рандомізованому подвійному сліпому плацебо-контрольованому дослідженні за участю 205 пацієнтів із псоріатичним артритом. Усі пацієнти були віком від 18 до 70 років і мали активний псоріатичний артрит ( $\geq 3$  набряклих суглобів і  $\geq 3$  болісних суглобів) принаймні однієї з таких форм: артрит з ураженням дистальних міжфалангових суглобів (1), поліартикулярний артрит (відсутність ревматоїдних вузлів та наявність псоріазу) (2), мутилюючий артрит (3); асиметричний псоріатичний артрит (4); спондилітоподібний анкілоз (5). Також пацієнти мали бляшковий псоріаз (для включення пацієнта у дослідження діаметр бляшки мав становити більше 2 см). Пацієнти раніше отримували НПЗЗ (86%), БПРП (80%), а також кортикостероїди (24%). Пацієнти, які знаходилися на терапії метотрексатом (що була стабільною впродовж  $\geq 2$  місяців), могли продовжувати цю терапію із застосуванням стабільної дози метотрексату не більше 25 мг на тиждень. Етанерцепт у дозі 25 мг (визначеної у дослідженнях із встановлення оптимальної дози для пацієнтів з ревматоїдним артритом) або плацебо вводили підшкірно два рази на тиждень протягом 6 місяців. По завершенні цього подвійного сліпого дослідження пацієнти могли взяти участь у довгостроковому відкритому розширеному дослідженні загальною тривалістю до 2 років.

Клінічні відповіді були виражені у відсотках пацієнтів, які досягли показника АСР 20, 50 і 70, і відсотках пацієнтів, у яких спостерігалось покращення стану згідно із критеріями відповіді на лікування при псоріатичному артриті (PsARC). Узагальнені результати наведено у таблиці нижче.

**Відповіді на лікування пацієнтів з псоріатичним артритом, отримані у плацебо-контрольованому дослідженні**

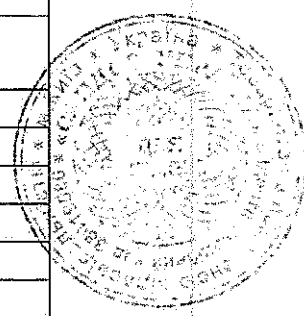
		Відсоток пацієнтів	
		Плацебо n = 104	Етанерцепт <sup>a</sup> n = 101
<b>Відповідь на лікування при псоріатичному артриті</b>			
	<b>ACR 20</b>	Місяць 3 15	59 <sup>b</sup>
	Місяць 6 13	50 <sup>b</sup>	
<b>ACR 50</b>	Місяць 3 4	38 <sup>b</sup>	
	Місяць 6 4	37 <sup>b</sup>	
<b>ACR 70</b>	Місяць 3 0	11 <sup>b</sup>	
	Місяць 6 1	9 <sup>c</sup>	
<b>PsARC</b>	Місяць 3 31	72 <sup>b</sup>	
	Місяць 6 23	70 <sup>b</sup>	

a: 25 мг етанерцепту підшкірно два рази на тиждень

b:  $p < 0.001$ , етанерцепт відносно плацебо

c:  $p < 0.01$ , етанерцепт відносно плацебо

У пацієнтів з псоріатичним артритом, які отримували етанерцепт, клінічна відповідь була



очевидною вже під час першого візиту (через 4 тижні) та зберігалася впродовж 6 місяців лікування. Етанерцепт за всіма показниками, що характеризують активність захворювання, був достовірно кращим ніж плацебо ( $p < 0,001$ ), а відповіді на лікування були подібні як при супутньому застосуванні метотрексату, так і без нього. Якість життя пацієнтів із псоріатичним артритом оцінювалася у кожній контрольній часовій точці із використанням індексу інвалідизації опитувальника HAQ. У пацієнтів із псоріатичним артритом, що отримували етанерцепт, спостерігалася достовірне покращення показника індексу інвалідизації у балах в усіх контрольних часових точках порівняно з плацебо ( $p < 0,001$ ).

Оцінка рентгенологічних змін проводилася під час дослідження серед пацієнтів із псоріатичним артритом. Рентгенограми руки/зап'ястка і стопи були отримані перед початком дослідження та через 6, 12 і 24 місяці. Модифіковані показники TSS через 12 місяців представлені у таблиці 3. Під час аналізу, у якому всі пацієнти, що вибули з дослідження з будь-якої причини, вважалися такими, які мали прогрес, відсоток пацієнтів без прогресу (зміни показника TSS  $\leq 0,5$ ) на 12 місяці був вищим в групі пацієнтів, що отримували етанерцепт, порівняно з групою пацієнтів, що отримували плацебо (73 % проти 47% відповідно,  $p \leq 0,001$ ). Позитивний вплив етанерцепту на динаміку рентгенологічних змін зберігався у пацієнтів, які продовжували лікування протягом другого року. У пацієнтів з симетричним поліартрикулярним ураженням суглобів спостерігалася уповільнення динаміки ушкодження периферичних суглобів.

#### Середня (СП) щорічна зміна загального показника Шарпа порівняно з вихідним рівнем

Час	Плацебо (n = 104)	Етанерцепт (n = 101)
Місяць 12	1,00 (0,29)	-0,03 (0,09) <sup>a</sup>

СП = стандартна похибка.

a.  $p = 0,0001$ .

Терапія етанерцептом протягом подвійного сліпого періоду дослідження призвела до поліпшення функціональної активності, і такий результат лікування зберігався під час більш довгострокової фази дослідження, яка тривала до 2 років.

Даних, які б підтверджували ефективність етанерцепту для пацієнтів з такими псоріатичними артропатіями як артрит по типу анкілозуючого спондиліту та мутилюючого артриту, недостатньо через невелику кількість пацієнтів, що брали участь у дослідженнях.

Дослідження режиму дозування 50 мг 1 раз на тиждень за участю пацієнтів із псоріатичним артритом не проводилися. Дані, які свідчать про ефективність введення препарату 1 раз на тиждень для цієї групи пацієнтів, ґрунтуються на результатах дослідження, проведеного за участю пацієнтів із анкілозуючим спондилітом.

#### *Дорослі пацієнти з анкілозуючим спондилітом*

Ефективність етанерцепту для пацієнтів з анкілозуючим спондилітом була оцінена у 3 рандомізованих подвійних сліпих дослідженнях, в ході яких порівнювали застосування 25 мг етанерцепту два рази на тиждень та плацебо. У ці дослідження було залучено 401 пацієнта, з яких 203 пацієнти отримували етанерцепт. У наймасштабніше з цих досліджень (n = 277) були включені пацієнти віком від 18 до 70 років з активним анкілозуючим спондилітом, ознаками якого були: більше 30 балів для показників середньої тривалості захворювання та ступеня ранкової скруті за візуальною аналоговою шкалою (ВАШ), а також більше 30 балів (за шкалою ВАШ) принаймні для 2 з 3 таких параметрів: загальна оцінка стану пацієнта, середні значення за шкалою ВАШ інтенсивності нічного болю у спині та загального показника болю у спині, середні значення за результатами 10 відповідей на питання, які визначають функціональний індекс при анкілозуючому спондиліті (Bath Ankylosing Spondylitis Functional

Index (BASFI)). Пацієнти, які отримували БІРПІ, НПЗЗ або кортикостероїди, могли продовжувати приймати їх у стабільній дозі. Пацієнти з повним анкілозом хребта не були включені у це дослідження. Етанерцепт у дозі 25 мг (визначеній за результатами досліджень щодо встановлення оптимальної дози для пацієнтів з ревматоїдним артритом) або плацебо вводили підшкірно два рази на тиждень протягом 6 місяців 138 пацієнтам.

Основним критерієм ефективності (ASAS 20) було покращення на  $\geq 20\%$  принаймні у 3 з 4 категорій Оцінки анкілозуючого спондиліту (Assessment in ankylosing spondylitis (ASAS)) (загальна оцінка стану пацієнта, інтенсивність болю у спині, BASFI та запалення) і відсутність погіршення у тій категорії, що залишилася. У показниках ASAS 50 і 70 використовувалися ті ж критерії, але покращення мало бути 50% або 70% відповідно. Порівняно з плацебо лікування етанерцептом призвело до достовірного поліпшення показників ASAS 20, ASAS 50 і ASAS 70 вже через 2 тижні після початку терапії.

**Відповідь на лікування пацієнтів з анкілозуючим спондилітом, отримані у плацебо-контрольованому дослідженні**

Відповідь на лікування при анкілозуючому спондиліті	Відсоток пацієнтів	
	Плацебо N = 139	Етанерцепт N = 138
ASAS 20		
2 тижні	22	46 <sup>a</sup>
3 місяці	27	60 <sup>a</sup>
6 місяців	23	58 <sup>a</sup>
ASAS 50		
2 тижні	7	24 <sup>a</sup>
3 місяці	13	45 <sup>a</sup>
6 місяців	10	42 <sup>a</sup>
ASAS 70		
2 тижні	2	12 <sup>b</sup>
3 місяці	7	29 <sup>b</sup>
6 місяців	5	28 <sup>b</sup>

a:  $p < 0,001$ , етанерцепт відносно плацебо

b:  $p = 0,002$ , етанерцепт відносно плацебо

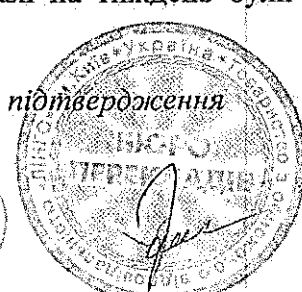
У пацієнтів з анкілозуючим спондилітом, які отримували етанерцепт, клінічна відповідь була очевидною вже під час першого візиту (через 2 тижні) та зберігалася впродовж 6-місяців лікування. Відповіді на лікування були аналогічними у пацієнтів, які отримували або не отримували супутню терапію на момент початку дослідження.

Аналогічні результати були отримані в 2 невеликих дослідженнях у пацієнтів з анкілозуючим спондилітом.

У четвертому подвійно сліпому плацебо-контрольованому дослідженні за участю 356 пацієнтів з активним анкілозуючим спондилітом оцінювали безпеку та ефективність етанерцепту у дозі 50 мг (дві підшкірні ін'єкції по 25 мг), що вводився 1 раз на тиждень, порівняно з введенням етанерцепту у дозі 25 мг 2 рази на тиждень. Профілі безпеки та ефективності режимів дозування 50 мг 1 раз на тиждень і 25 мг 2 рази на тиждень були аналогічними.

*Дорослі пацієнти з аксіальним спондилоартритом без рентгенологічного підтвердження*  
Дослідження I

КОРНОВСЬКА А.В.





Ефективність етанерцепту для пацієнтів з аксіальним спондилоартритом, який не можна виявити за допомогою рентгену (nr-AxSpa), оцінювалася у рандомізованому 12-тижневому подвійному сліпому плацебо-контрольованому дослідженні. У дослідженні брали участь 215 дорослих пацієнтів (модифікована популяція пацієнтів, які прийняли хоча б одну дозу препарату) з активним nr-AxSpa (віком 18–49 років), визначених як такі, що відповідають критеріям класифікації ASAS (Оцінювання Міжнародним співтовариством з питань спондилоартриту) стосовно аксіального спондилоартриту, але не відповідають зміненим нью-йоркським критеріям стосовно аксіального спондилоартриту. Пацієнти також повинні мати неналежну відповідь або непереносимість одного чи більше нестероїдних протизапальних засобів (НПЗЗ). Під час подвійної сліпої стадії дослідження пацієнти отримували етанерцепт у дозі 50 мг щотижня або плацебо протягом 12 тижнів. Первинне оцінювання ефективності (ASAS 40) показало 40 % поліпшення у щонайменше трьох з чотирьох груп ASAS та відсутність погіршення стану у представників інших груп. Після завершення подвійної сліпої стадії дослідження пацієнти брали участь у відкритій стадії, в якій вони приймали по 50 мг етанерцепту щотижня протягом ще 92 тижнів. З метою оцінювання запалення на початку дослідження та через 12 та 104 тижні пацієнтам було виконано MPT крижово-клубового суглобу і хребта.

Порівняно з плацебо результати лікування етанерцептом продемонстрували статистично значиме поліпшення стану для ASAS 40, ASAS 20 та ASAS 5/6. Значне поліпшення також спостерігалось стосовно часткової ремісії ASAS і BASDAI 50 (Індекс активності захворювання анкілозуючим спондилоартритом). Результати, отримані на 12-й тиждень лікування, наведені у таблиці нижче.

**Ефективність відповіді у плацебо-контрольованому дослідженні nr-AxSpa: відсоток пацієнтів, які досягли кінцевих точок**

Клінічні відповіді протягом подвійної сліпої стадії на 12-й тиждень	Плацебо N = 106 - 109*	Етанерцепт N = 103 - 105*
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 часткова ремісія	11,9	24,8 <sup>c</sup>
BASDAI*** 50	23,9	43,8 <sup>b</sup>

\* Деякі пацієнти не надали повних даних для кожної кінцевої точки

\*\*ASAS = Оцінювання Міжнародним співтовариством з питань спондилоартриту

\*\*\* Індекс активності захворювання анкілозуючим спондилоартритом

a:  $p < 0,001$ , b:  $< 0,01$  та c:  $< 0,05$ , відповідно для етанерцепту та плацебо

На 12 тиждень за рейтингом SPARCC (Канадський дослідницький консорціум з питань спондилоартриту) було відмічено статистично значиме поліпшення стану крижово-клубових суглобів (ККС) за результатами MPT пацієнтів, які приймали етанерцепт. Скоригована середня величина від початку дослідження становила 3,8 для групи, яка приймала етанерцепт (n=95), порівняно з 0,8 для групи, яка приймала плацебо (n=105) ( $p < 0,001$ ). На 104-й тиждень за рейтингом SPARCC на MPT середня величина зміни від початку дослідження для всіх пацієнтів, які приймали етанерцепт, становила 4,64 для ККС (n=153) та 1,40 для хребта (n=154).

Етанерцепт продемонстрував статистично значиме більше поліпшення від початку дослідження до 12 тижня порівняно з плацебо у більшості випадків, пов'язаних з оцінкою якості життя та функціонального статусу, включаючи BASFI (Функціональний індекс анкілозуючого спондиліту), загальну оцінку стану здоров'я EuroQol 5D та Індекс фізичного

КОРНОВСЬКА А.В.

здоров'я SF-36.

Клінічна відповідь у пацієнтів з ps-AxSpa, які приймали етанерцепт, з'являлася вже під час першого візиту (2-й тиждень) та підтримувалася протягом 2 років лікування. Поліпшення якості життя, пов'язаної зі станом здоров'я, і функціонального статусу також підтримувалося протягом 2 років терапії. Результати спостереження протягом 2 років не виявили нові дані з безпеки. На 104-й тиждень під час проведення рентгенографії хребта у 8 пацієнтів був відзначений двосторонній прогрес до 2-го ступеня тяжкості згідно з критеріями модифікованої Нью-Йоркської рентгенологічної класифікації, що вказує на аксіальну спондилоартропатію.

### Дослідження 2

В рамках цього багатоцентрового відкритого дослідження 4 фази з 3 періодами була проведена оцінка припинення та відновлення терапії етанерцептом у пацієнтів з активним аксіальним спондилоартритом без рентгенологічного підтвердження, які досягли належної відповіді (неактивне захворювання визначається за індексом активності захворювання анкілозуючим спондилітом (ASDAS), С-реактивний білок (CRP) менше 1,3) через 24 тижні лікування.

209 дорослих пацієнтів з активним аксіальним спондилоартритом без рентгенологічного підтвердження (віком від 18 до 49 років), визначені як пацієнти, які задовольняють критеріям для класифікації аксіального спондилоартриту (SpA), обраним Міжнародним товариством із дослідження спондилоартриту (ASAS) (але не задовольняють модифікованим нью-йоркським критеріям для визначення AC), мають позитивні результати МРТ (активне запалення на МРТ, що свідчить про високу ймовірність сакроілеїту, пов'язаного зі спондилоартритом) та/або позитивний hsCRP (визначений як високочутливий С-реактивний білок [hsCRP] >3 мг/л), а також активні симптоми, визначені з врахуванням значень СРБ (ASDAS-СРБ), що перевищують або дорівнюють 2,1, під час скринінгового візиту, отримували у відкритому періоді етанерцепт в дозі 50 мг один раз на тиждень і базове лікування НПЗЗ в оптимальній переносимій протизапальній дозі протягом 24 тижнів у Періоді 1. Пацієнти також повинні мати недостатню відповідь або непереносимість двох або більше НПЗЗ. На 24-му тижні 119 (57%) пацієнтів досягли стану неактивної хвороби та увійшли до другої 40-тижневої фази відміни Періоду 2, в якій пацієнти припинили прийом етанерцепту, але продовжили встановлене базове лікування НПЗЗ. Первинним показником ефективності було виникнення загострення (визначене з врахуванням значень ШОЕ (ASDAS-ШОЕ), що перевищують або дорівнюють 2,1) протягом 40 тижнів після припинення прийому етанерцепту. Пацієнти з загостреннями отримували етанерцепт в дозі 50 мг один раз на тиждень протягом 12 тижнів (період 3).

Під час періоду 2 відсоток пацієнтів, у яких відмічалось >1 загострення, збільшився з 22% (25/112) на 4-му тижні до 67% (77/115) на 40-му тижні. Загалом, 75% (86/115) пацієнтів відмічали загострення у будь-який момент часу протягом 40 тижнів після припинення прийому етанерцепту.

Основна вторинна мета дослідження 2 полягала в оцінці часу до загострення після відміни етанерцепту та додатковому порівнянні часу до загострення із пацієнтами у Дослідженні 1, які відповідали вимогам включення у фазу відміни Дослідження 2 та продовжували терапію етанерцептом.

Середній час до загострення після припинення лікування етанерцептом становив 16 тижнів (95% ДІ: 13-24 тижнів).

Менше 25% пацієнтів у Дослідженні 1, які не припинили лікування, відмічали загострення протягом 40 тижнів, що відповідало Періоду 2 у Дослідженні 2. Час до загострення був статистично значно коротшим у пацієнтів, які припинили лікування етанерцептом (Дослідження 2), порівняно з пацієнтами, які продовжили прийом етанерцепту (Дослідження 1),  $p < 0,0001$ .

З 87 пацієнтів, які увійшли до Періоду 3 та повторно отримували етанерцепт в дозі 50 мг один

КОРНОВСЬКА А.В.

раз на тиждень протягом 12 тижнів, 62% (54/87) повторно досягли стану неактивної хвороби, причому 50% цих пацієнтів повторно досягли цього стану протягом 5 тижнів (95% ДІ: 4-8 тижнів).

#### *Дорослі пацієнти з бляшковим псоріазом*

Етанерцепт рекомендується призначати пацієнтам, зазначеним у розділі 4.1. Пацієнти, «у яких відсутній ефект від лікування», у цільовій популяції характеризуються недостатньою клінічною відповіддю (індекс площі ураження тіла та тяжкості псоріазу (PASI) менше 50 або загальна оцінка стану пацієнта лікарем (PGA) «менше ніж добре») або загостренням хвороби під час лікування, яке проводилося у належних дозах впродовж достатнього періоду, щоб можна було оцінити відповідь, із застосуванням щонайменше кожного з трьох основних наявних методів системної терапії.

Ефективність етанерцепту порівняно з іншими системними методами лікування пацієнтів з середнім та тяжким псоріазом (чутливим до застосування інших системних методів лікування) не оцінювалась під час досліджень безпосереднього порівняння етанерцепту з іншими системними методами лікування. Натомість безпеку та ефективність етанерцепту оцінювали у чотирьох рандомізованих подвійних сліпих плацебо-контрольованих дослідженнях. Первинним критерієм ефективності в усіх чотирьох дослідженнях була частина пацієнтів у кожній групі дослідження, які досягли PASI 75 (тобто не менше 75% покращення індексу PASI порівняно з вихідним показником) через 12 тижнів.

Дослідження 1 було другою фазою дослідження за участю пацієнтів віком від 18 років з активним, але клінічно стабільним бляшковим псоріазом із ураженням не менше 10% площі поверхні тіла. 112 пацієнтів були рандомізовані для отримання етанерцепту у дозі 25 мг (n = 57) або плацебо (n = 55) 2 рази на тиждень протягом 24 тижнів.

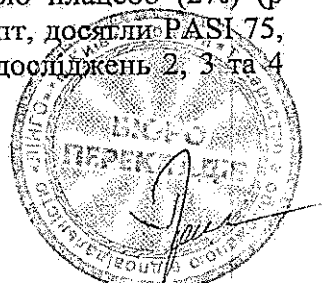
У дослідженні 2 брали участь 652 пацієнти з хронічним бляшковим псоріазом. Для включення у випробування використовували ті самі критерії, що і у дослідженні 1, додатково індекс PASI на момент скринінгу мав становити мінімум 10. етанерцепт вводили по 25 мг один раз на тиждень, по 25 мг два рази на тиждень або 50 мг два рази на тиждень протягом 6 місяців поспіль. Впродовж перших 12 тижнів лікування (подвійний маскований період дослідження) пацієнти отримували плацебо або етанерцепт у одному з трьох зазначених вище дозувань. Через 12 тижнів лікування пацієнти з групи плацебо починали отримувати масковане лікування етанерцептом (25 мг два рази на тиждень); пацієнти з груп активного лікування продовжували отримувати ту саму дозу, що й була призначена їм спочатку за результатами рандомізації, до 24-го тижня.

Дослідження 3, у якому брали участь 583 пацієнти, мало такі ж самі критерії включення у випробування, що і дослідження 2. Під час дослідження пацієнти отримували по 25 мг або 50 мг етанерцепту або плацебо два рази на тиждень протягом 12 тижнів, потім впродовж наступних 24 тижнів всі пацієнти відкрито отримували лікування етанерцептом у дозі 25 мг два рази на тиждень.

Дослідження 4, у якому брали участь 142 пацієнти, мало такі ж самі критерії включення у випробування, що і дослідження 2 і 3. Пацієнти отримували по 50 мг етанерцепту або плацебо один раз на тиждень протягом 12 тижнів, а потім всі пацієнти відкрито отримували лікування етанерцептом у дозі 50 мг один раз на тиждень впродовж 12 тижнів.

У дослідженні 1 група пацієнтів, що отримувала етанерцепт, мала достовірно більшу частку пацієнтів з показником PASI 75 на тижні 12 (30%) порівняно з групою плацебо (2%) (p < 0,0001). Через 24 тижні 56% пацієнтів в групі, що отримувала етанерцепт, досягли PASI 75, порівняно з 5% пацієнтів, які отримували плацебо. Основні результати досліджень 2, 3 та 4 наведені у таблиці нижче.

КОРНОВСЬКА А.В.



**Відповіді на лікування пацієнтів з псоріазом, отримані у дослідженнях 2, 3 та 4**

Відповідь (%)	Дослідження 2				Дослідження 3				Дослідження 4						
	Плацебо n = 166 тиж 12	Етанерцепт				Плацебо n = 193 тиж 12	Етанерцепт				Плацебо n = 46 тиж 12	Етанерцепт			
		25 мг 2/тиж.	50 мг 2/тиж.	25 мг 2/тиж.	50 мг 2/тиж.		25 мг 2/тиж.	50 мг 2/тиж.	50 мг 1/тиж.	50 мг 1/тиж.					
	n = 166 тиж 12	n = 162 тиж 12	n = 162 тиж 24 <sup>a</sup>	n = 164 тиж 12	n = 164 тиж 24 <sup>a</sup>	n = 193 тиж 12	n = 196 тиж 12	n = 196 тиж 12	n = 196 тиж 12	n = 46 тиж 12	n = 96 тиж 12	n = 96 тиж 12	n = 90 тиж 24 <sup>a</sup>		
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> , чиста або майже чиста	5	34*	39	49*	55	4	39*	57*	4	39*	64				

\*p < 0?000] порівняно з плацебо

а. У дослідженнях 2 та 4 на 24 тижні статистичні порівняння по відношенню до плацебо не проводилися, оскільки група плацебо почала отримувала етанерцепт 25 мг 2 рази на тиждень (2/тиж.) або 50 мг 1 раз на тиждень (1/тиж.) з 13 по 24 тиждень.

б. Загальна статична дерматологічна оцінка. Повне очищення шкіри (0 балів) або майже повне очищення шкіри (від 0 до 1 балів) визначається за 5-бальною шкалою.

Серед пацієнтів з бляшковим псоріазом, які отримували етанерцепт, статистично достовірні відповіді порівняно з плацебо були очевидними вже під час першого візиту (через 2 тижні) та зберігалися впродовж 24 тижнів лікування.

Також у дослідженні 2 був передбачений період відміни препарату, протягом якого пацієнти, які на 24 тижні випробування досягли покращення показника PASI щонайменше на 50%, припиняли лікування. За відсутності лікування за пацієнтами спостерігали з метою виявлення синдрому рикошету (PASI ≥ 150% від вихідного рівня) та визначення часу виникнення рецидиву захворювання (втрата принаймні половини покращення, досягнутого на 24 тижні порівняно з вихідним рівнем). Під час відміни лікування симптоми псоріазу поступово поверталися, при цьому медіана часу до виникнення рецидиву захворювання становила 3 місяці. Не спостерігалось ані синдрому рикошету, ані пов'язаних із псоріазом серйозних побічних явищ. Були отримані деякі дані, які свідчили про користь повторного застосування етанерцепту пацієнтам, у яких спостерігався ефект від лікування.

У дослідженні 3 більшість пацієнтів (77%), які спочатку були віднесені до групи, що отримувала етанерцепт по 50 мг два рази на тиждень, а потім на 12 тижні його доза була зменшена до 25 мг два рази на тиждень, зберегла досягнутий ними показник PASI 75 до 36 тижня. У пацієнтів, які отримували 25 мг препарату два рази на тиждень протягом усього

КОРНОВСЬКА А.В.



дослідження, показник PASI 75 продовжував покращуватись протягом 12 - 36 тижнів.

У дослідженні 4 частка пацієнтів, що досягли PASI 75, на 12 тижні (38%) була вищою у групі, яка отримувала етанерцепт, порівняно з такою у групі плацебо (2%) ( $p < 0,0001$ ). Для пацієнтів, які отримували 50 мг один раз на тиждень протягом усього дослідження, показники ефективності продовжували поліпшуватися, при цьому показник PASI 75 на 24 тижні досяг 71% пацієнтів.

У довгострокових (тривалістю до 34 місяців) відкритих дослідженнях, під час яких етанерцепт застосовувався безперервно, клінічна відповідь була стабільною, а безпека була порівнянною з тією, що спостерігалася у короткострокових дослідженнях.

Аналіз результатів клінічних досліджень не виявив будь-яких початкових характеристик захворювання, які б змогли допомогти лікарям у виборі потрібного варіанту дозування (періодичного або безперервного). Отже, вибір періодичного або безперервного варіанту лікування має ґрунтуватися на рішенні лікаря і індивідуальних потребах пацієнта.

*Антитіла до етанерцепту*

В сироватці крові деяких пацієнтів, що отримували етанерцепт, були виявлені антитіла до нього. Усі ці антитіла не були нейтралізуючими антитілами і, як правило, з часом зникали. Схоже, що кореляція між утворенням антитіл та клінічною відповіддю або побічними явищами відсутня.

Діти

*Діти з ювенільним ідіопатичним артритом*

Безпеку та ефективність етанерцепту оцінювали у дослідженні, що складалося з двох частин і проводилося за участю 69 дітей з поліартикулярним ювенільним ідіопатичним артритом та різними типами початку захворювання ювенільним ідіопатичним артритом (поліартрит, олігоартрит із системним початком). До нього були включені пацієнти віком від 4 до 17 років з середнім та тяжким активним поліартикулярним ювенільним ідіопатичним артритом, нечутливі до метотрексату або із непереносимістю цього препарату; пацієнти продовжували отримувати стабільну дозу одного нестероїдного протизапального препарату та/або преднізолону (<0,2 мг/кг на добу або максимум 10 мг).

Під час першої частини цього дослідження всім пацієнтам застосовували етанерцепт із розрахунку 0,4 мг/кг (максимальна разова доза 25 мг) підшкірно 2 рази на тиждень. Під час другої частини цього дослідження була проведена оцінка загострення хвороби після рандомізованого розподілення всіх пацієнтів, у яких на 90 день спостерігалася клінічна відповідь на лікування, на 2 групи для продовження лікування етанерцептом або отримання плацебо протягом 4 місяців. Відповіді на лікування оцінювалися згідно із визначенням покращення стану при ювенільному ревматоїдному артриті (ЮРА), який характеризується покращенням не менше ніж на 30% принаймні 3 із 6 і погіршення не більше ніж на 30% не більш ніж 1 з 6 основних критеріїв оцінки ЮРА, до яких належать кількість суглобів з ознаками активного запалення, обмеження рухливості, загальна оцінка стану лікарем та пацієнтом/батьками, оцінка функціонального стану та швидкість осідання еритроцитів (ШОЕ). Загострення хвороби визначалося як погіршення не менше ніж на 30% 3 із 6 основних критеріїв оцінки ЮРА і покращення не більше ніж на 30% не більше ніж 1 із 6 основних критеріїв оцінки ЮРА, а також наявність щонайменше 2 суглобів із ознаками активного запалення.

КОРНОВСЬКА А.В.  
31



У першій частині дослідження 51 з 69 пацієнтів (74%) продемонстрував клінічну відповідь на лікування та перейшов до другої частини дослідження. У другій частині дослідження загострення хвороби виникло у 6 з 25 (24%) пацієнтів, що продовжували отримувати етанерцепт, порівняно з 20 з 26 (77%) пацієнтів, що отримували плацебо ( $p = 0,007$ ). Медіана часу від початку проведення другої частини дослідження і до виникнення загострення становила  $\geq 116$  днів у пацієнтів, які отримували етанерцепт, та 28 днів у пацієнтів, які отримували плацебо. Серед пацієнтів, у яких спостерігалася клінічна відповідь через 90 днів і які увійшли до другої частини дослідження, деякі пацієнти, які залишилися на препараті етанерцепт, продовжували відчувати поліпшення стану з 3 по 7 місяць, в той час як стан тих, хто отримував плацебо, не поліпшився.

У відкритому дослідженні з безпеки 58 пацієнтів (віком від 4 років на момент початку дослідження), які брали участь у дослідженні, описаному вище, продовжували отримувати етанерцепт впродовж періоду до 10 років. Рівень розвитку тяжких побічних реакцій та тяжких інфекцій не підвищився при довготривалому застосуванні.

Оцінка довготривалого застосування (протягом періоду до 3 років) монотерапії етанерцептом ( $n=103$ ), комбінації етанерцепт та метотрексат ( $n=294$ ), монотерапії метотрексатом ( $n=197$ ) проводилась за участю зареєстрованих 594 дітей віком від 2 до 18 років з ювенільним ідіопатичним артритом, з яких 39 дітей були віком від 2 до 3 років. Загалом частіше про виникнення інфекції повідомлялось при проведенні лікування етанерцептом, ніж метотрексатом (3,8% та 2% відповідно), до того ж, інфекції, пов'язані із застосуванням етанерцепту мали більш тяжкий характер.

В іншому відкритому неконтрольованому дослідженні 60 пацієнтам з олігоартритом (15 пацієнтів віком від 2 до 4 років, 23 пацієнти – від 5 до 11 років, 22 пацієнти – від 12 до 17 років), 38 пацієнтам з ентезитним артритом (віком від 12 до 17 років) та 29 пацієнтам з псоріатичним артритом (віком від 12 до 17 років) застосовували етанерцепт у дозуванні 0,8 мг/кг (максимальна доза становила 50 мг) 1 раз на тиждень впродовж 12 тижнів. Для кожного підтипу ЮРА більшість пацієнтів досягла ACR Pedi 30 критеріїв та продемонструвала клінічне покращення для вторинної контрольної точки: кількість суглобів з болем та загальний огляд лікаря. Профіль безпеки співпадав з профілями безпеки, що були отримані в інших дослідженнях ЮРА.

Дослідження оцінки ефективності продовження терапії етанерцептом для пацієнтів з ювенільним ідіопатичним артритом, які не відповіли на лікування протягом 3 місяців, не проводилось. Також не проводились дослідження оцінки наслідків відміни або зменшення дозування рекомендованих дозувань етанерцепту після довготривалого застосування пацієнтам з ювенільним ідіопатичним артритом.

#### *Діти з бляшковим псоріазом*

Ефективність етанерцепту оцінювали в рандомізованому подвійному сліпому плацебо-контрольованому дослідженні за участю 211 дітей віком від 4 до 17 років із псоріазом від помірного до тяжкого ступеня (який характеризувався такими показниками: індекс sPGA не менше 3 балів, уражена площа поверхні тіла не менше 10%, індекс PASI не менше 12). Для задоволення критеріїв придатності участі у дослідженні пацієнти повинні в минулому отримувати фототерапію чи системну терапію або не досягти належного контролю над захворюванням при проведенні місцевого лікування.

Пацієнтам вводили етанерцепт із розрахунку 0,8 мг/кг (максимум 50 мг) або плацебо 1 раз на тиждень протягом 12 тижнів. На 12 тижні дослідження пацієнтів, які мали позитивну відповідь на лікування, було більше серед учасників, які за результатами рандомізації



застосовували етанерцепт (наприклад, PASI 75), ніж серед тих, які були рандомізовані для застосування плацебо.

**Результати лікування дітей з бляшковим псоріазом через 12 тижнів**

	<b>Етанерцепт 0,8 мг/кг один раз на тиждень (N = 106)</b>	<b>Плацебо (N = 105)</b>
PASI 75, n (%)	60 (57%) <sup>a</sup>	12 (11%)
PASI 50, n (%)	79 (75%) <sup>a</sup>	24 (23%)
sPGA "чиста" або «мінімальна», n (%)	56 (53%) <sup>a</sup>	14 (13%)

Скорочення: sPGA- статична загальна оцінка стану пацієнта лікарем  
a. p < 0.0001 порівняно з плацебо

По закінченню 12-ти тижневого подвійного сліпого періоду лікування усі пацієнти отримували етанерцепт із розрахунку 0,8 мг/кг (максимум 50 мг) один раз на тиждень протягом 24 додаткових тижнів. Відповіді на лікування, що спостерігалися під час відкритого періоду, були аналогічні тим, що спостерігалися під час подвійного сліпого періоду.

Під час рандомізованого періоду відміни препарату у достовірно більшій кількості пацієнтів, які за результатами повторної рандомізації отримували плацебо, виник рецидив захворювання (втрата PASI 75) порівняно з пацієнтами, які за результатами повторної рандомізації отримували етанерцепт. При продовженні терапії відповідь на лікування зберігалася впродовж періоду до 48 тижнів.

Довгострокова безпека та ефективність етанерцепту у дозуванні 0,8 мг/кг (максимальна доза 50 мг) 1 раз на тиждень були оцінені у відкритому існуючому дослідженні за участю 181 дитини з бляшковим псоріазом тривалістю до 2 років поза 48 тижнями досліджень, які описані вище. Довгострокові дослідження застосування етанерцепту були загалом порівнянні з оригінальними 48-тижневими дослідженнями. Відмінностей у безпеці знайдено не було.

**5.2 Фармакокінетичні властивості**

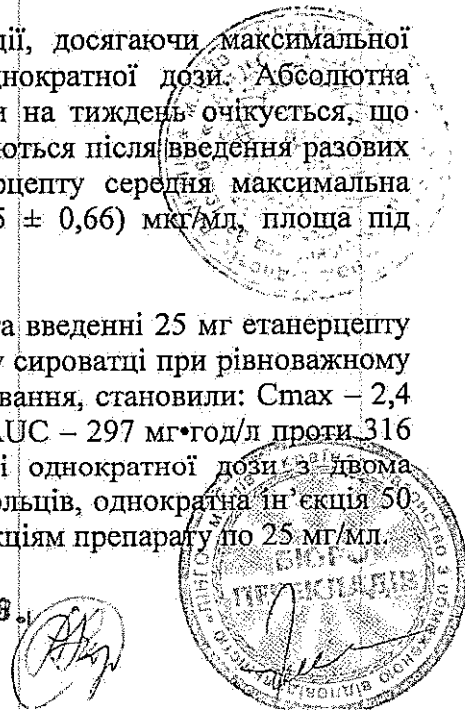
Концентрації етанерцепту у плазмі крові визначалися методом імуноферментного аналізу (ELISA), який може виявляти ELISA-хімічно активні продукти розпаду, а також вихідну сполуку.

**Всмоктування**

Етанерцепт повільно абсорбується з місця підшкірної ін'єкції, досягаючи максимальної концентрації приблизно через 48 годин після введення однократної дози. Абсолютна біодоступність становить 76%. При введенні препарату 2 рази на тиждень очікується, що рівноважні концентрації будуть вдвічі вищі за ті, що спостерігаються після введення разових доз. Після однократного підшкірного введення 25 мг етанерцепту середня максимальна концентрація в плазмі здорових добровольців становила (1,65 ± 0,66) мкг/мл, площа під кривою «концентрація – час» (AUC) – (235 ± 96,6) мкг• год/мл.

При введенні 50 мг етанерцепту один раз на тиждень (n = 21) та введенні 25 мг етанерцепту два рази на тиждень (n = 16) показники середньої концентрації у сироватці при рівноважному стані у пацієнтів з ревматоїдним артритом, які отримували лікування, становили: C<sub>max</sub> – 2,4 мг/л проти 2,6 мг/л, C<sub>min</sub> – 1,2 мг/л проти 1,4 мг/л і часткова AUC – 297 мг•год/л проти 316 мг•год/л відповідно. У відкритому перехресному дослідженні однократної дози з двома видами лікування, що проводилося за участю здорових добровольців, однократна ін'єкція 50 мг/мл етанерцепту була біоеквівалентною двом одночасним ін'єкціям препарату по 25 мг/мл.

ПОРНОВСЬКА А.В.



За даними популяційного фармакокінетичного аналізу, проведеного у пацієнтів з анкілозуючим спондилітом, AUC етанерцепту у рівноважному стані дорівнювала 466мкг•год/мл і 474 мкг•год/мл при введенні етанерцепту у дозі 50 мг один раз на тиждень (N = 154) та 25 мг два рази на тиждень (N = 148) відповідно.

Розподіл

Залежність концентрації етанерцепту від часу описується біекспоненціальною кривою. Центральний об'єм розподілу становить 7,6 л, в той час як об'єм розподілу у рівноважному стані становить 10,4 л.

Етанерцепт повільно виводиться з організму. Період напіввиведення є тривалим і становить приблизно 70 годин. У пацієнтів з ревматоїдним артритом кліренс становить приблизно 0,066 л/год, що трохи нижче цього показника у здорових добровольців (0,11 л/год). Фармакокінетика етанерцепту у пацієнтів з ревматоїдним артритом, анкілозуючим спондилітом та бляшковим псоріазом є подібною.

Явних відмінностей фармакокінетики етанерцепту у чоловіків і жінок немає.

Лінійність

Офіційно пропорційність доз не досліджувалась, але немає видимого насичення кліренсу для будь-якого дозування.

Особливі групи пацієнтів

Пацієнти з порушенням функції нирок

Хоча виведення радіоактивної речовини після введення радіоактивно міченого етанерцепту пацієнтам та здоровим добровольцям відбувається із сечею, у пацієнтів з гострою нирковою недостатністю зростання концентрацій етанерцепту у плазмі не спостерігалось. Порушення функції нирок не вимагає корекції дози.

Пацієнти з порушенням функції печінки

Збільшення концентрації етанерцепту не спостерігалось у пацієнтів з гострою печінковою недостатністю. Порушення функції печінки не вимагає корекції дози.

Пацієнти літнього віку

У популяційному фармакокінетичному аналізі було досліджено вплив літнього віку на фармакокінетику препарату. Розраховані показники кліренсу та об'єму розподілу у пацієнтів віком від 65 до 87 років були подібні до таких у пацієнтів віком до 65 років.

Діти

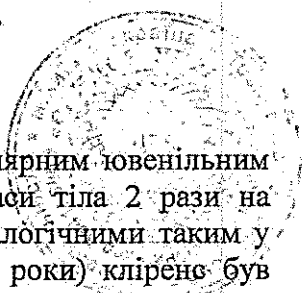
Діти з ювенільним ідіопатичним артритом

У дослідженні за участю 69 дітей віком від 4 до 17 років з поліартикулярним ювенільним ідіопатичним артритом етанерцепт вводили із розрахунку 0,4 мг/кг маси тіла 2 рази на тиждень впродовж 3 місяців. Профілі концентрації у сироватці були аналогічними таким у дорослих пацієнтів з ревматоїдним артритом. У наймолодших дітей (4 роки) кліренс був зниженим (при стандартизації за масою тіла кліренс був збільшений) порівняно з дітьми старшого віку (12 років) та дорослими. Моделювання дозування дозволяє припустити, що у дітей старшого віку (10-17 років) і дорослих пацієнтів концентрації етанерцепту в плазмі крові приблизно однакові, а у дітей молодшого віку вони будуть істотно нижчими.

Діти з бляшковим псоріазом

Діти з бляшковим псоріазом (віком від 4 до 17 років) отримували етанерцепт із розрахунку 0,8 мг/кг маси тіла (максимальна доза 50 мг на тиждень) один раз на тиждень впродовж періоду

КОРНОВСЬКА А.В.





до 48 тижнів. Середні рівноважні концентрації етанерцепту в плазмі крові були в межах від 1,6 до 2,1 мкг/мл на 12, 24 та 48 тижні. Вищезазначені середні концентрації у дітей з бляшковим псоріазом були подібні до тих, що спостерігалися у дітей з ювенільним ідіопатичним артритом при застосуванні етанерцепту із розрахунку 0,4 мг/кг 2 рази на тиждень (максимальна доза 50 мг на тиждень). Ці значення були подібними таким у дорослих пацієнтів з бляшковим псоріазом, які отримували етанерцепт у дозі 25 мг 2 рази на тиждень.

**5.3 Доклінічні дані з безпеки**

У токсикологічних дослідженнях етанерцепту не спостерігалось дозолімітуючої токсичності або токсичності для органів-мішеней. За даними ряду досліджень *in vitro* та *in vivo* етанерцепт не вважався генотоксичним. Канцерогенні дослідження та стандартна оцінка впливу на репродуктивну функцію і постнатальний розвиток не проводилися з етанерцептом через утворення нейтралізуючих антитіл у гризунів.

Етанерцепт не спричиняв летальності або помітних ознак токсичності у мишей та щурів після одноразового підшкірного введення дози 2000 мг/кг або одноразового внутрішньовенного введення дози 1000 мг/кг. Етанерцепт не виявляв дозолімітуючої токсичності або токсичності для органів-мішеней у яванських макак після підшкірного введення дози 15 мг/кг двічі на тиждень протягом 4 або 26 тижнів поспіль, в результаті чого концентрації лікарського засобу в сироватці, розраховані на основі AUC, були в 27 разів вище, ніж ті, які отримані у людей в рекомендованій дозі 25 мг.

**6. ФАРМАЦЕВТИЧНА ІНФОРМАЦІЯ**

**6.1 Перелік допоміжних речовин**

- Лимонна кислота безводна
- Натрію цитрат дигідрат
- Натрію хлорид
- Сахароза
- L-лізину гідрохлорид
- Гідроксид натрію (для регулювання рН)
- Соляна кислота (для регулювання рН)
- Вода для ін'єкцій

**6.2 Основні випадки несумісності**

Через відсутність досліджень на сумісність цей лікарський засіб не слід змішувати з іншими лікарськими засобами.

**6.3 Термін придатності**

3 роки

**6.4 Спеціальні запобіжні заходи при зберіганні**

Зберігати у холодильнику (2 °C - 8 °C).

Не заморозувати.

Зберігати попередньо наповнений шприц та попередньо наповнену шприц-ручку у зовнішній коробці для захисту від світла.

Діставши шприц з холодильника, розчин препарату Ерелзі у шприці слід нагріти до кімнатної температури, очікуючи від 15 до 30 хвилин. Не можна нагрівати препарат будь-яким іншим способом. Приготований розчин слід використати негайно.

Препарат Ерелзі можна зберігати при температурі максимум 25 °C протягом одного періоду до чотирьох тижнів; після цього його не слід знову зберігати в холодильнику. Препарат Ерелзі слід утилізувати, якщо його не використано протягом чотирьох тижнів після виймання з



*[Handwritten signature]*

холодильника.

### 6.5 Вид та вміст контейнеру

#### Препарат Ерелзі, розчин для ін'єкцій у попередньо наповненому шприці

По 0,5 мл або 1,0 мл розчину у шприці з прозорого скла типу I з голкою з нержавіючої сталі 27G ½, оснащеною накладкою для пальця, ковпачком для голки з гуми та пластиковим поршнем.

#### Препарат Ерелзі, розчин для ін'єкцій по 50 мг у попередньо наповненій шприц-ручці

Препарат Ерелзі постачається у попередньо наповненому шприці для одноразового використання, вкладеному у ручку трикутноподібної форми з прозорим вікном та етикеткою (ручка SensoReady). Шприц всередині ручки виготовлений із прозорого скла типу I з голкою з нержавіючої сталі 27G ½, оснащений ковпачком для голки з гуми. По 1,0 мл розчину у шприц-ручці.

По 1, 2 або 4 попередньо наповнені шприци або попередньо наповнені шприц-ручки препарату Ерелзі у картонній коробці. По 12 (3 упаковки по 4 шт.) попередньо наповнених шприців або попередньо наповнених шприц-ручок об'ємом 25 мг чи 50 мг або 8 (2 упаковки по 4 шт.) чи 24 (6 упаковок по 4 шт.) попередньо наповнені шприци об'ємом 25 мг препарату Ерелзі у груповій упаковці. Не всі варіанти упаковки можуть бути представлені на ринку.

### 6.6 Спеціальні запобіжні заходи при утилізації

#### Рекомендації щодо користування та поводження з попередньо наповненим шприцом препарату Ерелзі

Перед введенням попередньо наповнений шприц препарату Ерелзі для одноразового використання необхідно нагріти до кімнатної температури (залишити при кімнатній температурі приблизно на 15-30 хвилин). Ковпачок не слід знімати, поки попередньо наповнений шприц не нагріється до кімнатної температури. Розчин має бути прозорим або дещо опалесцентним, безбарвним або блідо-жовтим та може містити невеликі напівпрозорі або білі частки білка.

Вичерпні інструкції щодо застосування наведені в розділі 7 інструкції для медичного застосування, «Інструкції із введення препарату Ерелзі у попередньо наповненому шприці»

#### Рекомендації щодо користування та поводження з попередньо наповненим шприцом-ручкою SensoReady препарату Ерелзі

Перед введенням попередньо наповнену шприц-ручку препарату Ерелзі для одноразового використання необхідно нагріти до кімнатної температури (залишити при кімнатній температурі приблизно на 15-30 хвилин). Ковпачок не слід знімати, поки попередньо наповнена шприц-ручка не нагріється до кімнатної температури. Дивлячись в оглядове вікно, розчин має бути прозорим або дещо опалесцентним, безбарвним або блідо-жовтим та може містити невеликі напівпрозорі або білі частки білка.

Вичерпні інструкції щодо застосування наведені в розділі 7 інструкції для медичного застосування, «Інструкції із введення препарату Ерелзі у шприц-ручці SensoReady».

Будь-який невикористаний лікарський засіб чи відходи повинні бути утилізовані відповідно до місцевих вимог.

### 7. ВЛАСНИК РЕЄСТРАЦІЙНОГО ПОСВІДЧЕННЯ

Sandoz GmbH  
Біохеміштрассе, 10  
А-6250 Кундль  
Австрія

КОРНОВСЬКА А.В.



**8. НОМЕР(И) РЕЄСТРАЦІЙНОГО ПОСВІДЧЕННЯ**

Препарат Ерелзі, розчин для ін'єкцій по 25 мг у попередньо наповненому шприці

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

Препарат Ерелзі, розчин для ін'єкцій по 50 мг у попередньо наповненому шприці

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

Препарат Ерелзі, розчин для ін'єкцій по 50 мг у попередньо наповненій шприц-ручці

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

**9. ДАТА ПЕРШОЇ РЕЄСТРАЦІЇ/ПЕРЕРЕЄСТРАЦІЇ**

Дата першої реєстрації: 23 червня 2017 р.

**10. ДАТА ПЕРЕГЛЯДУ ТЕКСТУ**

Детальна інформація про цей лікарський засіб представлена на веб-сайті Європейського агентства з лікарських засобів <http://www.ema.europa.eu>.

КОРНОВСЬКА А.В.

