

ПРИЛОЖЕНИЕ I
КРАТКА ХАРАКТЕРИСТИКА НА ПРОДУКТА

1. ИМЕ НА ЛЕКАРСТВЕНИЯ ПРОДУКТ

Enbrel 25 mg прах за инжекционен разтвор

2. КАЧЕСТВЕН И КОЛИЧЕСТВЕН СЪСТАВ

Всеки флакон съдържа 25 mg етанерцепт (etanercept).

Етанерцепт е рецептор за човешки тумор-некротизиращ фактор, р75 Fc фузионен протеин, получен чрез рекомбинантна ДНК технология в експресираща система от бозайник от яйчник на китайски хамстер (СНО).

За пълния списък на помощните вещества вижте точка 6.1.

3. ЛЕКАРСТВЕНА ФОРМА

Прах за инжекционен разтвор (прах за инжекция)

Прахът е бял.

4. КЛИНИЧНИ ДАННИ

4.1 Терапевтични показания

Ревматоиден артрит

Enbrel в комбинация с метотрексат е показан за лечение на умерено тежък до тежък активен ревматоиден артрит при възрастни, когато отговорът на модифициращите болестта антиревматоидни лекарства, включително метотрексат (освен ако е противопоказан), не е достатъчен.

Enbrel може да се прилага като монотерапия в случай на непоносимост към метотрексат или когато продължителното лечение с метотрексат е неподходящо.

Enbrel е показан също при лечението на тежък, активен и прогресиращ ревматоиден артрит при възрастни, които не са лекувани преди това с метотрексат.

Доказано е, че Enbrel, самостоятелно или в комбинация с метотрексат, понижава скоростта на прогресия на увреждането на ставите, оценено чрез рентгенографско изследване, и че подобрява физическите функции.

Ювенилен идиопатичен артрит

Лечение на полиартрит (с положителен или отрицателен ревматоиден фактор) и разширен олигоартрит при деца и юноши на възраст 2 години и повече, които са имали недостатъчен отговор или са се оказали с непоносимост към метотрексат.

Лечение на псориатичен артрит при юноши на възраст 12 години и повече, които са имали недостатъчен отговор или са с доказана непоносимост към метотрексат.

Лечение на ентезит-свързан артрит при юноши на възраст 12 години и повече, които са имали недостатъчен отговор или са с доказана непоносимост към конвенционалната терапия.

Псориатичен артрит

Лечение на активен и прогресиращ псориатичен артрит при възрастни, когато отговорът към предишната модифицираща болестта антиревматична лекарствена терапия е бил недостатъчен. Доказано е, че Enbrel подобрява физическите функции при пациенти с псориатичен артрит и че намалява скоростта на прогресия на увреждането на периферните стави, оценено чрез рентгенографско изследване, при пациенти с подвидове на заболяването, изразяващи се в симетричен полиартрит.

Аксиален спондилоартрит

Анкилозиращ спондилит (АС)

Лечение на тежък активен анкилозиращ спондилит при възрастни, които са имали недостатъчен отговор към конвенционалната терапия.

Аксиален спондилоартрит без рентгенографски промени

Лечение на тежък аксиален спондилоартрит без рентгенографски промени при възрастни, с обективни признаци на възпаление, демонстрирани чрез повишен С-реактивен протеин (CRP) и/или данни от ядрено-магнитен резонанс (ЯМР), които са показали недостатъчен отговор към нестероидни противовъзпалителни средства (НСПВС).

Плакатен псориазис

Лечение на умерен до тежък плакатен псориазис при възрастни, които не са отговорили, имали са противопоказания или са с непоносимост към друг вид системна терапия, включително циклоспорин, метотрексат или псорален и UVA лъчи (PUVA) (вж. точка 5.1).

Плакатен псориазис в детска възраст

Лечението на хроничен тежък плакатен псориазис при деца и юноши на възраст от 6 години нагоре, които са неадекватно контролирани, или имат непоносимост към други системни терапии или фототерапии.

4.2 Дозировка и начин на приложение

Лечението с Enbrel трябва да се започне и да се следи от лекари специалисти по диагностика и лечение на ревматоиден артрит, ювенилен идиопатичен артрит, псориатичен артрит, анкилозиращ спондилит, аксиален спондилоартрит без рентгенографски промени, плакатен псориазис или плакатен псориазис в детска възраст. На пациентите, лекувани с Enbrel, трябва да бъде предоставена карта на пациента.

Enbrel се предлага в количество на активното вещество от 10, 25 и 50 mg.

Дозировка

Ревматоиден артрит

Препоръчваната доза е 25 mg Enbrel, прилагани два пъти седмично. В други случаи 50 mg, прилагани един път седмично, също са доказано безопасни и ефективни (вж. точка 5.1).

Псориатичен артрит, анкилозиращ спондилит и аксиален спондилоартрит без рентгенографски промени

Препоръчваната доза е 25 mg Enbrel, прилагани два пъти седмично, или 50 mg, прилагани един път седмично.

За всички посочени по-горе показания наличните данни предполагат, че клиничен отговор обикновено се постига в рамките на 12 седмици лечение. Трябва много внимателно да се

обмисли продължаване на терапията при пациент, който не се повлиява в рамките на този период.

Плакатен псориазис

Препоръчваната доза Enbrel е 25 mg, прилагани два пъти седмично, или 50 mg, прилагани веднъж седмично. Като алтернатива могат да се прилагат 50 mg два пъти седмично до 12 седмици, последвани, ако е необходимо, от доза от 25 mg два пъти седмично или 50 mg веднъж седмично. Лечението с Enbrel трябва да продължи до постигане на ремисия, за максимум 24 седмици. За някои възрастни пациенти може да е подходящо продължаване на лечението след 24 седмици (вж. точка 5.1). Лечението трябва да се спре при пациентите, които не показват никакъв отговор след 12 седмици. Ако е показано повторно лечение с Enbrel, трябва да се спазват същите насоки за продължителността на лечението. Дозата трябва да бъде 25 mg два пъти седмично или 50 mg веднъж седмично.

Специални популации

Бъбречно и чернодробно увреждане

Не се налага адаптиране на дозата.

Старческа възраст

Не се налага адаптиране на дозата. Дозировката и начинът на приложение са едни и същи за възрастни от 18-64 години.

Педиатрична популация

Безопасността и ефикасността на Enbrel при деца на възраст под 2 години не са установени. Липсват данни.

Ювенилен идиопатичен артрит

Препоръчваната доза е 0,4 mg/kg (до максимум 25 mg на доза), прилагани два пъти седмично като подкожна инжекция с интервал от 3-4 дни между дозите или 0,8 mg/kg (до максимум 50 mg на доза), прилаган веднъж седмично. Трябва да се помисли за преустановяване на лечението при пациенти, които не показват отговор след 4 месеца.

Дозовата форма с количество на активното вещество 10 mg във флакон може да бъде подходяща за приложение при деца с ювенилен идиопатичен артрит и с тегло под 25 kg.

Не са провеждани официални клинични изпитвания при деца на възраст от 2 до 3 години. Въпреки това ограничените данни за безопасност, получени от пациентски регистър предполагат, че профилът на безопасност при деца от 2 до 3 години е подобен на този при възрастни и при деца на възраст 4 и повече години, при дози от 0,8 mg/kg седмично подкожно (вж. точка 5.1).

Като цяло няма съответна употреба на Enbrel при деца на възраст под 2 години с показание ювенилен идиопатичен артрит.

Плакатен псориазис в детска възраст (на възраст 6 и повече години)

Препоръчваната доза е 0,8 mg/kg (до максимум 50 mg на доза) веднъж седмично за максимум 24 седмици. Лечението трябва да се преустанови при пациенти, които не показват отговор след 12 седмици.

Ако е показано повторно лечение с Enbrel, трябва да се следват горните указания за продължителност на лечението. Дозата трябва да е 0,8 mg/kg (до максимум 50 mg на доза) веднъж седмично.

Като цяло няма съответна употреба на Enbrel при деца на възраст под 6 години при показание плакатен псориазис.

Начин на приложение

Enbrel се прилага чрез подкожна инжекция. Enbrel прах за инжекционен разтвор трябва да се разтвори в 1 ml разтворител преди употреба (вж. точка 6.6).

Подробни указания за приготвянето и приложението на разтворения флакон с Enbrel са дадени в листовката, точка 7 „Указания за употреба”. Подробни указания относно възникнали грешки в прилагането или при промени в планирането на дозите, включително при пропуснати дози, са дадени в точка 3 на листовката.

4.3 Противопоказания

Свръхчувствителност към активното вещество или към някое от помощните вещества, изброени в точка 6.1.

Сепсис или риск от сепсис.

Лечение с Enbrel не трябва да се започва при пациенти с активни инфекции, включително хронични или локализирани инфекции.

4.4 Специални предупреждения и предпазни мерки при употреба

За да се подобри проследимостта на биологичните лекарствени продукти, името и партидният номер на приложения продукт трябва ясно да се записват (или посочат) в картоната на пациента.

Инфекции

Пациентите трябва да бъдат оценявани за инфекции преди, по време на и след лечението с Enbrel, като се има предвид, че средният елиминационен полуживот на етанерцепт е приблизително 70 часа (диапазон 7 до 300 часа).

При употреба на Enbrel се съобщава за сериозни инфекции, сепсис, туберкулоза и опортюнистични инфекции, включително инвазивни гъбични инфекции, листериоза и легионелоза (вж. точка 4.8). Тези инфекции се дължат на бактерии, микобактерии, гъбички, вируси и паразити (включително протозоа). В някои случаи определени гъбични и други опортюнистични инфекции не са били разпознати, което е довело до забавяне на подходящото лечение и понякога до смърт. При оценяване на пациентите за инфекции трябва да се има предвид риска на пациента за съветни опортюнистични инфекции (напр. експозиция на ендемични микози).

Пациентите, които развиват нова инфекция, докато са на лечение с Enbrel, трябва да се наблюдават внимателно. Приложението на Enbrel трябва да се спре, ако пациентът развие сериозна инфекция. Безопасността и ефикасността на Enbrel при пациенти с хронични инфекции не са оценявани. Лекарите трябва да подхождат внимателно, когато разглеждат употребата на Enbrel при пациенти с анамнеза за рецидивиращи или хронични инфекции или със съпътстващи заболявания, които могат да предразположат пациентите към инфекции като напреднал или лошо контролиран диабет.

Туберкулоза

При пациенти, лекувани с Enbrel, се съобщават случаи на активна туберкулоза, включително милиарна туберкулоза и туберкулоза с извънбелодробна локализация.

Преди започване на лечението с Enbrel всички пациенти трябва да бъдат изследвани както за активна, така и за неактивна („латентна”) туберкулоза. Изследването трябва да включва обстойна анамнеза с лична анамнеза за туберкулоза или възможни предхождащи контакти с туберкулоза и минала и/или настояща имуносупресивна терапия. Трябва да се извършат съответните

скринингови изследвания, т.е. кожен тест с туберкулин и рентгенография на гръдния кош, на всички пациенти (може да се прилагат местните препоръки). Препоръчва се провеждането на тези тестове да се записва в картата на пациента. Напомня се на предписващите за риск от фалшиво-отрицателни резултати при кожен туберкулинов тест, особено при тежко болни или имунокомпрометирани пациенти.

Ако се установи активна туберкулоза, не трябва да се започва лечение с Enbrel. При установяване на неактивна („латентна“) туберкулоза, преди започване на лечението с Enbrel, трябва да се започне лечение за латентна туберкулоза с противотуберкулозни средства, в съответствие с местните препоръки. При това положение трябва много внимателно да се прецени съотношението полза/риск от лечение с Enbrel.

Всички пациенти трябва да бъдат инструктирани да потърсят медицинска помощ при наличие на признаци/симптоми (напр. продължителна кашлица, отслабване/загуба на тегло, субфебрилитет), които настъпват по време на или след лечение с Enbrel и предполагат наличие на туберкулозна инфекция.

Реактивация на хепатит В

При пациенти, вече инфектирани с вируса на хепатит В (HBV) и лекувани едновременно с TNF-антагонисти, в т. ч. Enbrel, се съобщава за реактивиране на хепатит В. Това включва съобщения за реактивиране на хепатит В при пациенти, които са били анти-HBc положителни, но HBsAg отрицателни. Преди започване на лечение с Enbrel пациентите трябва да бъдат изследвани за наличие на инфекция с HBV. Пациенти, които се окажат положителни за инфекция с HBV, трябва да бъдат консултирани от лекар с опит в лечението на хепатит В. Необходимо е повишено внимание, когато се прилага Enbrel при пациенти, вече инфектирани с HBV. Такива пациенти трябва да се проследяват за признаци и симптоми на активна HBV инфекция в хода на лечението и в продължение на няколко седмици след прекратяването му. Не са налични достатъчно данни от едновременно лечение с противовирусни препарати и TNF-антагонисти при пациенти, инфектирани с HBV. При пациенти, които развият инфекция с HBV, приложението на Enbrel трябва да бъде спряно и да се започне ефективна противовирусна терапия с подходящо поддържащо лечение.

Влошаване на хепатит С

Има съобщения за влошаване на хепатит С при пациенти, получаващи Enbrel. Enbrel трябва да се прилага внимателно при пациенти с анамнеза за хепатит С.

Съпътстващо лечение с анакинра

Съвместното приложение на Enbrel и анакинра е свързано с повишен риск от сериозни инфекции и неутропения в сравнение само с Enbrel. Тази комбинация не показва повишена клинична полза. Ето защо комбинираната употреба на Enbrel и анакинра не се препоръчва (вж. точки 4.5 и 4.8).

Съпътстващо лечение с абатацепт

При клинични проучвания съпътстващото лечение с Enbrel и абатацепт води до увеличена честота на сериозни нежелани реакции. Тази комбинация не е показала повишена клинична полза; употребата ѝ не се препоръчва (вж. точка 4.5).

Алергични реакции

Често се съобщават алергични реакции, свързани с приложението на Enbrel. Алергичните реакции включват ангиоедем и уртикария. Възникват и сериозни реакции. Ако възникне сериозна алергична или анафилактична реакция, лечението с Enbrel трябва незабавно да се спре и да се започне подходяща терапия.

Имуносупресия

Съществува възможност TNF-антагонистите, включително Enbrel, да повлияят защитата на гостоприемника срещу инфекции и малигнени заболявания, тъй като TNF медира възпалението и модулира клетъчните имунни отговори. При едно проучване при 49 възрастни пациенти с ревматоиден артрит, лекувани с Enbrel, липсват доказателства за потискане на свръхчувствителността от забавен тип, потискане на нивата на имуноглобулините или промяна в броя на популациите на ефекторните клетки.

Двама пациенти с ювенилен идиопатичен артрит развиват варицелна инфекция и признаци и симптоми на асептичен менингит, който отшумява без последствия. Пациентите със значителна експозиция на вируса на варицелата трябва временно да спрат терапията с Enbrel и да се помисли за профилактичното им лечение с имуноглобулин срещу варицела зостер.

Не са оценявани безопасността и ефикасността на Enbrel при пациенти с имуносупресия.

Злокачествени и лимфопролиферативни заболявания

Солидни тумори и злокачествени кръвни заболявания (с изключение на рак на кожата)

В постмаркетинговия период също са получени съобщения за различни злокачествени заболявания (включително карцином на гърдата и белия дроб и лимфом) (вж. точка 4.8).

При контролираните части на клинични проучвания на TNF-антагонистите се наблюдават повече случаи на лимфом при пациентите, получаващи TNF-антагонист, в сравнение с контролните пациенти. Честотата обаче е ниска и периодът на проследяване на пациентите на плацебо е по-къс отколкото за пациентите, получаващи терапия с TNF-антагонист. От постмаркетинговия опит се съобщават случаи на левкемия при пациенти, лекувани с TNF-антагонисти. Съществува повишен фонов риск от лимфом и левкемия при пациенти с ревматоиден артрит с продължително, високоактивно, възпалително заболяване, което усложнява оценката на риска.

Въз основа на настоящите познания не може да се изключи евентуален риск от развитие на лимфоми, левкемия или други хематопоеични злокачествени заболявания или злокачествени солидни тумори при пациенти, лекувани с TNF-антагонист. Трябва да се подхожда с повишено внимание, когато се разглежда терапия с TNF-антагонисти при пациенти с анамнеза за злокачествени заболявания или когато се обсъжда продължаващо лечение при пациенти, които развиват злокачествено заболяване.

От постмаркетинговия опит се съобщава за злокачествени заболявания, някои от които с фатален изход, при деца, юноши и млади хора (до 22-годишна възраст), лекувани с TNF-антагонисти (започване на терапията \leq 18-годишна възраст), включително с Enbrel. Приблизително половината от случаите са лимфоми. Останалите случаи представляват различни злокачествени заболявания и включват редки злокачествени заболявания, обичайно свързани с имуносупресия. Не може да се изключи риск от развитие на злокачествени заболявания при деца и юноши, лекувани с TNF-антагонисти.

Кожен рак

При пациенти, лекувани с TNF-антагонисти, в т.ч. Enbrel, се съобщава за меланомен и немеланомен кожен рак (NMSC). В постмаркетинговия период много рядко при пациенти, лекувани с Enbrel, се съобщава за Меркел-клетъчен карцином. Препоръчват се периодични дерматологични прегледи на всички пациенти, особено за онези с рискови фактори за кожен рак.

Комбинирането на резултатите от контролираните клинични проучвания показва, че повечето случаи на NMSC се наблюдават при пациенти, получаващи Enbrel, особено при тези с псориазис, в сравнение с контролната група пациенти.

Ваксинации

Не трябва да се прилагат живи ваксини заедно с Enbrel. Липсват налични данни за вторично предаване на инфекцията от живите ваксини при пациенти, получаващи Enbrel. При едно двойносляпо, плацебо-контролирано, рандомизирано клинично проучване при възрастни пациенти с псориатичен артрит 184 пациенти получават също поливалентна пневмококова полизахаридна ваксина на седмица 4. При това проучване повечето пациенти с псориатичен артрит, получаващи Enbrel, са в състояние да изградят ефективен В-клетъчен имуен отговор към пневмоковата полизахаридна ваксина, но титрите като цяло са умерено по-ниски и по-малко пациенти имат двукратно повишение на титрите в сравнение с пациентите, които не получават Enbrel. Клиничната значимост на това е неизвестна.

Образуване на автоантитела

Лечението с Enbrel може да доведе до образуването на автоимунни антитела (вж. точка 4.8).

Хематологични реакции

При пациентите, лекувани с Enbrel, се съобщават редки случаи на панцитопения и много редки случаи на апластична анемия, някои с фатален изход. Трябва да се подхожда внимателно при пациентите, лекувани с Enbrel, които имат предхождаща анамнеза за кръвни заболявания. Всички пациенти и родители/болногледачи трябва да бъдат посъветвани, че ако пациентът развие признаци и симптоми, предполагащи кръвни заболявания или инфекции (напр. персистиращ фебрилитет, възпалено гърло, поява на синини, кръвоизлив, бледност), докато е на Enbrel, те трябва да потърсят незабавна медицинска консултация. Такива пациенти трябва бързо да се изследват, включително пълна кръвна картина. Ако кръвните заболявания се потвърдят, Enbrel трябва да се спре.

Неврологични нарушения

Съществуват редки съобщения за демиелинизиращи заболявания на ЦНС при пациенти, лекувани с Enbrel (вж. точка 4.8). Освен това има редки съобщения за периферни демиелинизиращи полиневропатии (включително синдром на Guillain-Barré, хронична възпалителна демиелинизираща полиневропатия, демиелинизираща полиневропатия и мултифокална моторна невропатия). Въпреки че не са провеждани клинични проучвания, които да оценяват лечението с Enbrel при пациенти с множествена склероза, клиничните проучвания на други TNF антагонисти при пациенти с множествена склероза показват повишение на активността на заболяването. Препоръчва се внимателна оценка на съотношението риск/полза, включително неврологична оценка, когато се предписва Enbrel на пациенти с предшестващо или новопоявило се демиелинизиращо заболяване или на тези, за които се приема, че имат повишен риск от развитие на демиелинизиращо заболяване.

Комбинирана терапия

При едно контролирано клинично проучване с продължителност от две години при пациенти с ревматоиден артрит комбинацията от Enbrel и метотрексат не води до неочаквани находки по отношение на безопасността и профилът на безопасност на Enbrel, когато се прилага в комбинация с метотрексат, е сходен с профилите, които се съобщават от проучвания с Enbrel и метотрексат самостоятелно. В ход са дългосрочни проучвания за оценка на безопасността на комбинацията. Не е установена дългосрочната безопасност на Enbrel в комбинация с други модифициращи болестта антиревматоидни средства (МБАРС).

Не е проучвана употребата на Enbrel в комбинация с други видове системна терапия или фототерапия за лечение на псориазис.

Бъбречно и чернодробно увреждане

Въз основа на фармакокинетичните данни (вж. точка 5.2) не е необходимо адаптиране на дозата при пациенти с бъбречно или чернодробно увреждане. Клиничният опит с такива пациенти е ограничен.

Застойна сърдечна недостатъчност (Сърдечна недостатъчност, застойна)

Лекарите трябва да подхождат предпазливо, когато използват Enbrel при пациенти, които имат застойна сърдечна недостатъчност (ЗСН). Има постмаркетингови съобщения за влошаване на ЗСН със или без конкретни провокиращи фактори при пациенти, приемащи Enbrel. Получени са и редки (< 0,1%) съобщения за новопоявила се ЗСН, включително ЗСН при пациенти без известно предшестващо сърдечно-съдово заболяване. Някои от тези пациенти са били на възраст под 50 години. Две големи клинични проучвания, оценяващи употребата на Enbrel при лечението на ЗСН, са приключени преждевременно поради липсата на ефикасност. Въпреки че не са окончателни, данните от едно от тези проучвания предполагат евентуална тенденция към влошаване на ЗСН при пациентите, разпределени за лечение с Enbrel.

Алкохолен хепатит

При фаза II на рандомизирано, плацебо-контролирано проучване при 48 хоспитализирани пациенти, лекувани с Enbrel или плацебо за умерено тежък до тежък хепатит, Enbrel не е ефикасен, а смъртността при пациентите, лекувани с Enbrel е значимо по-висока след 6 месеца. Следователно, Enbrel не трябва да се използва за лечение на пациенти с алкохолен хепатит. Лекарите трябва да подхождат предпазливо, когато използват Enbrel при пациенти, които страдат също от умерено тежък до тежък алкохолен хепатит.

Грануломатоза на Wegener

Едно плацебо-контролирано проучване, при което 89 възрастни пациенти са лекувани с Enbrel в допълнение към стандартната терапия (включваща циклофосфамид или метотрексат и глюкокортикоиди) за средна продължителност от 25 месеца, не показва, че Enbrel е ефективно лечение за грануломатозата на Wegener. Честотата на различните видове некожни злокачествени заболявания е значително по-висока при пациентите, лекувани с Enbrel, отколкото в контролната група. Enbrel не се препоръчва за лечение на грануломатозата на Wegener.

Хипогликемия при пациенти, лекувани за диабет

Има съобщения за хипогликемия след започване на лечение с Enbrel при пациенти, получаващи лечение за диабет, което налага намаляване на противодиабетните лекарства при някои от тези пациенти.

Специални популации

Старческа възраст

При фаза III проучвания при ревматоиден артрит, псориазичен артрит и анкилозиращ спондилит при пациенти на 65 или повече години, които са получавали Enbrel като цяло не са наблюдавани различия в нежеланите събития, сериозните нежелани събития и сериозните инфекции, в сравнение с по-младите пациенти. Трябва обаче да се подхожда внимателно при лечение на пациенти в старческа възраст и да се обръща особено внимание по отношение на възникването на инфекции.

Педиатрична популация

Ваксинации

Препоръчва се педиатричните пациенти, ако е възможно, да получат всички имунизации съгласно настоящите имунизационни насоки преди започване на лечение с Enbrel (вж. по-горе Ваксинации).

4.5 Взаимодействие с други лекарствени продукти и други форми на взаимодействие

Съпътстващо лечение с анакинра

При възрастни пациенти, лекувани с Enbrel и анакинра, се наблюдава по-висока честота на сериозните инфекции в сравнение с пациентите, лекувани или само с Enbrel, или само с анакинра (анамнестични данни).

Освен това при едно двойносляпо плацебо-контролирано проучване при възрастни пациенти, получаващи базово метотрексат, при пациентите, лекувани с Enbrel и анакинра, се наблюдава по-висока честота на сериозните инфекции (7%) и неутропения отколкото при пациентите, лекувани с Enbrel (вж. точки 4.4 и 4.8). Комбинацията от Enbrel и анакинра не показва повишена клинична полза и затова не се препоръчва.

Съпътстващо лечение с абатацепт

При клинични проучвания съпътстващото лечение с Enbrel и абатацепт води до увеличена честота на сериозни нежелани реакции. Тази комбинация не е показала повишена клинична полза; употребата ѝ не се препоръчва (вж. точка 4.4).

Съпътстващо лечение със сулфасалазин

При едно клинично проучване при възрастни пациенти, които са получавали установени дози сулфасалазин, към които се добавя Enbrel, пациентите в групата на комбинирана терапия получават статистически значимо понижение на средния брой левкоцити в сравнение с групите, лекувани с Enbrel или сулфасалазин самостоятелно. Клиничното значение на това взаимодействие не е известно. Лекарите трябва да подхождат с повишено внимание, когато обмислят комбинирана терапия със сулфасалазин.

Липса на взаимодействия

При клиничните проучвания не са наблюдавани взаимодействия, когато Enbrel се прилага с глюкокортикоиди, салицилати (с изключение на сулфасалазин), нестероидни противовъзпалителни средства (НСПВС), аналгетици или метотрексат. Вижте точка 4.4 за съвет за ваксинацията.

Не са наблюдавани клинично значими фармакокинетични взаимодействия с други лекарства в проучвания с метотрексат, дигоксин или варфарин.

4.6 Фертилитет, бременност и кърмене

Жени с детероден потенциал

Жените с детероден потенциал трябва да обмислят използването на подходяща контрацепция, за да избегнат забременяване по време на терапията с Enbrel и в рамките на 3 седмици след прекратяване на терапията.

Бременност

Проучванията за токсичност върху развитието, проведени при плъхове и зайци, не показват никакви доказателства за увреждане на фетуса или новородените плъхчета поради етанерцепт. Ефектите на етанерцепт върху изходите от бременността са изследвани в две обсервационни кохортни проучвания. В едно обсервационно проучване, сравняващо бременност с експозиция на етанерцепт (n=370) през първия триместър, с бременност без експозиция на етанерцепт или други TNF-антагонисти (n=164) (коригирано съотношение на шансовете 2,4; 95% CI: 1,0–5,5), е установена по-висока честота на тежките вродени дефекти. Типовете тежки вродени дефекти са съответствали на най-често съобщаваните в общата популация и не е установен конкретен модел на аномалиите. Не се наблюдава промяна в честотата на спонтанни аборти, мъртво раждане или леки малформации. В друго обсервационно проучване – мултинационално проучване по регистър, сравняващо риска от нежелан изход от бременността при жени с експозиция на етанерцепт през първите 90 дни на бременността (n=425) с този при жени с експозиция на небιологични лекарства (n=3 497), не се наблюдава повишен риск от тежки вродени дефекти (некоригирано съотношение на шансовете [OR] = 1,22; 95% CI: 0,79–1,90; коригирано OR = 0,96; 95% CI: 0,58–1,60, след корекция за държава, заболяване на майката, паритет, възраст на майката и тютюнопушене през ранната бременност). В това проучване също така не се наблюдава повишен риск от леки вродени дефекти, преждевременно раждане, мъртво раждане или инфекции през първата година от живота при кърмачета, родени от жени с експозиция на етанерцепт по време на бременността. Enbrel трябва да се използва по време на бременност само при категорична необходимост.

Етанерцепт преминава през плацентата и се открива в серума на кърмачета, чиито майки са лекувани с Enbrel по време на бременността. Клиничното значение на този факт не е известно, обаче кърмачетата може да са изложени на повишен риск от инфекция. Обикновено не се препоръчва прилагането на живи ваксини на кърмачета до 16 седмици след последната доза Enbrel на майката.

Кърмене

При лактиращи плъхове след подкожно приложение етанерцепт се екскретира в кърмата и се открива в серума на малките плъхчета. Ограничена информация от публикуваната литература сочи, че етанерцепт се открива в ниски нива в кърмата при хора. Може да се обмисли употребата на етанерцепт по време на кърмене, като се вземат предвид ползата от кърменето за детето и ползата от терапията за жената.

Независимо че се очаква системната експозиция на кърмачето да бъде ниска, тъй като етанерцепт се разгражда значително в стомашно-чревния тракт, наличните данни относно системната експозиция на кърмачето са ограничени. Следователно приложението на живи ваксини (напр. БЦЖ) на кърмачето, когато майката получава етанерцепт, може да се обмисли 16 седмици след спиране на кърменето (или на по-ранен етап, ако серумните нива на етанерцепт при кърмачето са неустановими).

Фертилитет

Липсват предклинични данни за пери- и постнаталната токсичност на етанерцепт и за ефектите на етанерцепт върху фертилитета и общите репродуктивни възможности.

4.7 Ефекти върху способността за шофиране и работа с машини

Enbrel не повлиява или повлиява пренебрежимо способността за шофиране и работа с машини.

4.8 Нежелани лекарствени реакции

Обобщение на профила на безопасност

Най-често съобщаваните нежелани реакции са реакции на мястото на приложение (като болка, подуване, сърбеж, зачервяване и кървене от мястото на инжектиране), инфекции (като инфекции на горните дихателни пътища, бронхит, инфекции на пикочния мехур и инфекции на кожата), главоболие, алергични реакции, образуване на автоантитела, сърбеж и втрисане.

Сериозни нежелани реакции също са съобщавани за Enbrel. TNF-антагонисти, като Enbrel, повлияват имунната система и тяхната употреба може да засегне защитните механизми на организма срещу инфекция и рак. Сериозните инфекции засягат по-малко от 1 на 100 пациенти, лекувани с Enbrel. Съобщенията включват фатални и животозастрашаващи инфекции и сепсис. При употребата на Enbrel са съобщавани също различни случаи на малигнени заболявания, включително рак на гърдата, белия дроб, кожата и лимфните възли (лимфом).

Съобщавани са също сериозни хематологични, неврологични и автоимунни реакции. Те включват редки съобщения за панцитопения и много редки съобщения за апластична анемия. Случаи на централна и периферна демиелинизация са наблюдавани рядко и респективно много рядко при приложение на Enbrel. Има редки съобщения за лупус, състояния, свързани с лупус и васкулит.

Табличен списък на нежеланите реакции

Следният списък от нежелани реакции се основава на опита от клиничните проучвания и на постмаркетинговия опит.

За всяка система от органи нежеланите реакции са изброени под означения за честота (брой пациенти, за които се очаква да получат реакцията), като се използват следните категории: много чести ($\geq 1/10$); чести ($\geq 1/100$ до $< 1/10$); нечести ($\geq 1/1000$ до $< 1/100$); редки ($\geq 1/10\ 000$ до $< 1/1000$); много редки ($< 1/10\ 000$); с неизвестна честота (от наличните данни не може да бъде направена оценка).

Системо- органичен клас	Много Чести ≥ 1/10	Чести ≥ 1/100 до < 1/10	Нечести ≥ 1/1 000 до < 1/100	Редки ≥ 1/10 000 до < 1/1 000	Много редки < 1/10 000	С неизвестна честота (от наличните данни не може да бъде направена оценка)
Инфекции и инфекции	Инфекци я (включит елно инфекция на горните дихателн и пътища, бронхит, цистит, кожна инфекция)*		Сериозни инфекции (включително пневмония, целулит, бактериален артрит, сепсис и паразитна инфекция)*	Туберкулоза, опортюнистична инфекция (включително инвазивни гъбични, протозойни, бактериални, атипични микобактериални, вирусни инфекции и <i>Legionella</i>)*		Реактивира не на хепатит В, <i>listeria</i>
Неоплазми – доброкачеств ени, злокачествен и и неопределени (включително кисти и полипи)			Немеланомен кожен рак* (вж. точка 4.4)	Злокачествен меланом (вж. точка 4.4), лимфом, левкемия		Меркел- клетъчен карцином (вж. точка 4.4), сарком на Kaposi
Нарушения на кръвта и лимфната система			Тромбоцитопе ния, анемия, левкопения, неутропения	Панцитопения*	Апластичн а анемия*	Хемофагоц итна лимфохист иоцитоза (синдром на активиране на макрофагит е)*
Нарушения на имунната система		Алергични реакции (вж. Нарушения на кожата и подкожната тъкан), образуване на автоантитела *	Васкулит (включително васкулит, позитивен за антитела срещу неутрофилите в цитоплазмата)	Сериозни алергични/анафил актични реакции (включително ангиоедем, bronхоспазъм), саркоидоза		Влошаване на симптомите на дерматомио зит
Нарушения на нервната система	Главобол ие			Демиелинизиращ и процеси на ЦНС, предполагащи множествена склероза или локализиращи демиелинизиращи състояния като неврит на зрителния нерв и трансверзален		

Системо- органен клас	Много Чести ≥ 1/10	Чести ≥ 1/100 до < 1/10	Нечести ≥ 1/1 000 до < 1/100	Редки ≥ 1/10 000 до < 1/1 000	Много редки < 1/10 000	С неизвестна честота (от наличните данни не може да бъде направена оценка)
				миелит (вж. точка 4.4), случаи на периферна демиелинизация, включително синдром на Guillain-Barré, хронична възпалителна демиелинизираща полиневропатия, демиелинизираща полиневропатия и мултифокална моторна невропатия (вж. точка 4.4), гърч		
Нарушения на очите			Увеит, склерит			
Сърдечни нарушения			Влошаване на сърдечна недостатъчност, застойна (вж. точка 4.4)	Новопоявила се сърдечна недостатъчност, застойна (вж. точка 4.4)		
Респираторни, гръдни и медиастинални нарушения				Интерстициална белодробна болест (включително пневмонит и белодробна фиброза)*		
Стомашно-чревни нарушения			Възпалително заболяване на червата			
Хепатобилиарни нарушения			Повишени чернодробни ензими*	Аутоимунен хепатит*		
Нарушения на кожата и подкожната тъкан		Пруритус, обрив	Ангиоедем, псориазис (включително новопоявил се или влошаване и пустулозен, предимно по дланите и ходилата), уртикария, псориазиформен обрив	Синдром на Stevens-Johnson, кожен васкулит (включително хиперсензитивен васкулит), еритема мултиформе, лихеноидни реакции	Токсична епидермална некролиза	

Системо-органен клас	Много Чести $\geq 1/10$	Чести $\geq 1/100$ до $< 1/10$	Нечести $\geq 1/1\ 000$ до $< 1/100$	Редки $\geq 1/10\ 000$ до $< 1/1\ 000$	Много редки $< 1/10\ 000$	С неизвестна честота (от наличните данни не може да бъде направена оценка)
Нарушения на мускулно-скелетната система и съединителната тъкан				Кожен лупус еритематодес, подостър кожен лупус еритематодес, лупус-подобен синдром		
Нарушения на бъбреците и пикочните пътища						Гломерулонефрит
Общи нарушения и ефекти на мястото на приложение	Реакции на инжекционното място (включително кървене, посиняване, еритем, сърбеж, болка, подуване) *	Пирексия				

*вж. по-долу Описание на избрани нежелани реакции

Описание на избрани нежелани реакции

Злокачествени и лимфопролиферативни заболявания

Наблюдавани са сто двадесет и девет (129) случая на различни видове нови злокачествени заболявания при 4 114 пациенти с ревматоиден артрит, лекувани при клиничните проучвания с Enbrel за максимум приблизително 6 години, включително 231 пациенти, лекувани с Enbrel в комбинация с метотрексат при 2-годишното активно-контролирано проучване. Наблюдаваните честоти и заболеваемостта при тези клинични проучвания са сходни с очакваните за изследваната популация. Съобщават се общо 2 случая на злокачествени заболявания при клиничните проучвания с продължителност от приблизително 2 години, включващи 240 лекувани с Enbrel пациенти с псориазис. При клиничните проучвания, провеждани за повече от 2 години с 351 пациенти с анкилозиращ спондилит, се съобщават 6 случая на злокачествени заболявания при лекуваните с Enbrel пациенти. В група от 2 711 пациенти с плакетен псориазис, лекувани с Enbrel в двойнослепи и открити проучвания за максимум 2,5 години, се съобщават 30 случая на злокачествени заболявания и 43 случая на немеланомен кожен рак.

В група от 7 416 пациенти, лекувани с Enbrel при клиничните проучвания с ревматоиден артрит, псориазис, анкилозиращ спондилит и псориазис, се съобщават 18 случая на лимфоми.

В постмаркетинговия период също са получени съобщения за различни злокачествени заболявания (включително карцином на гърдата и белия дроб и лимфом) (вж. точка 4.4).

Реакции на инжекционното място

В сравнение с пациентите на плацебо пациентите с ревматични заболявания, лекувани с Enbrel, имат значително по-висока честота на реакциите на инжекционното място (36% спрямо 9%). Реакциите на инжекционното място обикновено възникват през първия месец. Средната продължителност е приблизително 3 до 5 дни. За повечето реакции на инжекционното място в лечебните групи на Enbrel не се прилага никакво лечение и повечето пациенти, на които е прилагано лечение, получават препарати за локално приложение като кортикостероиди или перорални антихистаминови средства. Освен това някои пациенти развиват повторни реакции на инжекционното място, които се характеризират с кожна реакция на последното място на инжектиране заедно с едновременна поява на реакции на предишните инжекционни места. Тези реакции по правило са преходни и не се появяват повторно с лечението.

При контролираните проучвания на пациенти с плакетен псориазис приблизително 13,6% от пациентите, лекувани с Enbrel, развиват реакции на инжекционното място в сравнение с 3,4% от получаващите плацебо пациенти през първите 12 седмици от лечението.

Сериозни инфекции

При плацебо-контролираните проучвания не се наблюдава никакво повишение на честотата на сериозните инфекции (фатални, животозастрашаващи или налагащи хоспитализация или интравенозни антибиотици). Сериозни инфекции възникват при 6,3% от пациентите с ревматоиден артрит, лекувани с Enbrel за максимум 48 месеца. Те включват абсцес (на различни места), бактериемия, бронхит, бурсит, целулит, холецистит, диария, дивертикулит, ендокардит (подозиран), гастроентерит, хепатит В, херпес зостер, рани на подбедриците, инфекции на устната кухина, остеомиелит, отит, перитонит, пневмония, пиелонефрит, сепсис, септичен артрит, синусит, кожна инфекция, кожни рани, инфекция на пикочните пътища, васкулит и ранева инфекция. При 2-годишното активно-контролирано проучване, при което пациентите са лекувани или само с Enbrel, или само с метотрексат, или с Enbrel в комбинация с метотрексат, честотите на сериозните инфекции са сходни между лечебните групи. Въпреки това не може да се изключи, че комбинацията от Enbrel с метотрексат може да е свързана с повишение в честотата на инфекциите.

Няма разлики в честотите на инфекциите между пациентите, лекувани с Enbrel, и тези, лекувани с плацебо за плакетен псориазис в плацебо-контролирани изпитвания с продължителност до 24 седмици. Сериозните инфекции, получени от лекуваните с Enbrel пациенти, включват целулит, гастроентерит, пневмония, холецистит, остеомиелит, гастрит, апендицит, стрептококов фасциит, миозит, септичен шок, дивертикулит и абсцес. При двойнослепите и открити проучвания с псориазисен артрит 1 пациент съобщава за сериозна инфекция (пневмония).

По време на лечението с Enbrel се съобщават сериозни и фатални инфекции. Съобщаваните патогени включват бактерии, микобактерии (включително туберкулоза), вируси и гъби. Някои възникват в рамките на няколко седмици след започване на лечение с Enbrel при пациенти, които имат съпътстващи заболявания (напр. диабет, застойна сърдечна недостатъчност, анамнеза за активни или хронични инфекции) в допълнение към ревматоидния им артрит (вж. точка 4.4). Лечението с Enbrel може да повиши смъртността при пациенти с установен сепсис.

Съобщава се за опортюнистични инфекции във връзка с Enbrel, включително инвазивни гъбични, паразитни (включително протозойни), вирусни (включително *herpes zoster*) и бактериални (включително *Listeria* и *Legionella*) и атипични микобактериални инфекции. В група от сборни данни от клинични проучвания общата честота на опортюнистичните инфекции е 0,09% за 15 402-те пациенти, получили Enbrel. Адаптираната спрямо експозицията честота е 0,06 случая на 100 пациентогодини. От постмаркетинговия опит приблизително половината от всички съобщени случаи на опортюнистични инфекции в света са инвазивни гъбични инфекции. Най-често съобщаваните инвазивни гъбични инфекции са били причинени от *Candida*, *Pneumocystis*, *Aspergillus* и *Histoplasma*. Инвазивни гъбични инфекции са причината за повече от половината от смъртните случаи сред пациентите, развили опортюнистични инфекции. Мнозинството от

съобщенията за смъртен изход са при пациенти с пневмония, причинена от *Pneumocystis*, неуточнени системни гъбични инфекции и аспергилоза (вж. точка 4.4).

Автоантитела

В различни моменти от време са изследвани за автоантитела серумни проби от възрастни пациенти. От пациентите с ревматоиден артрит, изследвани за антинуклеарни антитела (ANA), процентът на пациентите, които са позитивни за нови ANA ($\geq 1:40$), е по-висок при пациентите, лекувани с Enbrel (11%) отколкото при получаващите плацебо пациенти (5%). Процентът на пациентите, които са позитивни за нови анти-двойноверижна ДНК антитела е също по-висок при радиоимунологично определяне (15% от пациентите, лекувани с Enbrel, в сравнение с 4% от получаващите плацебо пациенти) и при определяне с *Crithidia luciliae* (3% от пациентите, лекувани с Enbrel, в сравнение с нито един от получаващите плацебо пациенти). Процентът пациенти, лекувани с Enbrel, които развиват анти-кардиолипинови антитела, е повишен по сходен начин в сравнение с пациентите, получаващи плацебо. Влиянието на дългосрочното лечение с Enbrel върху развитието на автоимунни заболявания не е известно.

Има редки съобщения за пациенти, включително пациенти положителни за ревматоиден фактор, които развиват други автоантитела заедно с лупус-подобен синдром или обриви, които са съвместими с подострия кожен лупус или дискоидния лупус по клинична картина и от биопсия.

Панцитопения и апластична анемия

Има постмаркетингови съобщения за панцитопения и апластична анемия, някои от които с фатален изход (вж. точка 4.4).

Интерстициална белодробна болест

В контролираните клинични проучвания на етанерцепт при всички показания, честотата (процент на възникване) на интерстициална белодробна болест при пациентите, получаващи етанерцепт без съпътстващ метотрексат, е 0,06% (честота „редки“). В контролираните клинични проучвания, при които се допуска едновременно лечение с етанерцепт и метотрексат, честотата (процент на възникване) на интерстициална белодробна болест е 0,47% (честота „нечести“). Има постмаркетингови съобщения за интерстициална белодробна болест (включително пневмонит и пулмонална фиброза), понякога с фатален изход.

Съпътстващо лечение с анакинра

При проучвания, когато възрастни пациенти получават съпътстващо лечение с Enbrel плюс анакинра, се наблюдава по-висока честота на сериозните инфекции в сравнение с Enbrel самостоятелно и 2% от пациентите (3/139) развиват неутропения (абсолютен брой неутрофили $< 1000/\text{mm}^3$). Докато е с неутропения един пациент развива целулит, който отшумява след хоспитализирането (вж. точки 4.4 и 4.5).

Повишени чернодробни ензими

В двойнослепите периоди на контролираните клинични проучвания на етанерцепт при всички показания, честотата (процент на възникване) на нежелани събития „повишени чернодробни ензими“ при пациентите, получаващи етанерцепт без съпътстващ метотрексат, е 0,54% (честота „нечести“). В двойнослепите периоди на контролираните клинични проучвания, при които се допуска едновременно лечение с етанерцепт и метотрексат, честотата (процент на възникване) на нежелани събития „повишени чернодробни ензими“ е 4,18% (честота „чести“).

Автоимунен хепатит

В контролираните клинични проучвания на етанерцепт при всички показания, честотата (процент на възникване) на автоимунен хепатит при пациентите, получаващи етанерцепт без съпътстващ метотрексат, е 0,02% (честота „редки“). В контролираните клинични проучвания, при които се допуска едновременно лечение с етанерцепт и метотрексат, честотата (процент на възникване) на автоимунен хепатит е 0,24% (честота „нечести“).

Педиатрична популация

Нежелани реакции при педиатрични пациенти с ювенилен идиопатичен артрит

По правило нежеланите реакции при педиатрични пациенти с ювенилен идиопатичен артрит са сходни по честота и вид с тези, наблюдавани при възрастни пациенти. Разликите от възрастните и други специални съображения се обсъждат в следващите абзаци.

Наблюдаваните видове инфекции в клиничните проучвания при пациенти с ювенилен идиопатичен артрит на възраст от 2 до 18 години по правило са леки до умерени и съответстват на наблюдаваните често при амбулаторни групи деца. Съобщаваните тежки нежелани реакции включват варицела с признаци и симптоми на асептичен менингит, който отшумява без последствия (вж. също точка 4.4), апендицит, гастроентерит, депресия/личностно разстройство, кожни рани, езофагит/гастрит, септичен шок от група А стрептококи, захарен диабет тип I и мекотъканни и постоперативни раневи инфекции.

При едно проучване при деца с ювенилен идиопатичен артрит на възраст от 4 до 17 години 43 от 69 (62%) деца развиват инфекция, докато получават Enbrel за период от 3 месеца от проучването (част 1 - открита), а честотата и тежестта на инфекциите са сходни при 58 пациенти, завършили 12 месеца от откритото продължение на терапията. Видът и процентът на нежеланите реакции при пациенти с ювенилен идиопатичен артрит са сходни с тези, наблюдавани при проучвания с Enbrel при възрастни пациенти с ревматоиден артрит, и повечето са леки. Няколко нежелани реакции се съобщават по-често при 69 пациенти с ювенилен идиопатичен артрит, получаващи 3 месеца Enbrel, в сравнение с 349 възрастни пациенти с ревматоиден артрит. Тук се включват главоболие (19% от пациентите, 1,7 събития на пациентогодина), гадене (9%, 1,0 събитие на пациентогодина), коремни болки (19%, 0,74 събития на пациентогодина) и повръщане (13%, 0,74 събития на пациентогодина).

Има 4 съобщения за синдром на активиране на макрофагите от клинични изпитвания при ювенилен идиопатичен артрит.

Нежелани реакции при педиатрични пациенти с плакатен псориазис

В едно 48-седмично проучване при 211 деца на възраст от 4 до 17 години с плакатен псориазис в детска възраст, съобщените нежелани реакции са подобни на наблюдаваните в предишни проучвания при възрастни с плакатен псориазис.

Съобщаване на подозирани нежелани реакции

Съобщаването на подозирани нежелани реакции след разрешаване за употреба на лекарствения продукт е важно. Това позволява да продължи наблюдението на съотношението полза/риск за лекарствения продукт. От медицинските специалисти се изисква да съобщават всяка подозирана нежелана реакция чрез национална система за съобщаване, посочена в [Приложение V](#).

4.9 Предозиране

Не се наблюдава никаква ограничаваща дозата токсичност по време на клиничните проучвания на пациенти с ревматоиден артрит. Най-високото оценявано дозово ниво е интравенозна натоварваща доза от 32 mg/m², последвана от подкожни дози от 16 mg/m², прилагани два пъти седмично. Един пациент с ревматоиден артрит по грешка си е прилагал сам 62 mg Enbrel подкожно два пъти седмично за 3 седмици без да получи нежелани ефекти. Няма известен антидот за Enbrel.

5. ФАРМАКОЛОГИЧНИ СВОЙСТВА

5.1 Фармакодинамични свойства

Фармакотерапевтична група: Имуносупресори, инхибитори на тумор-некротизиращия фактор алфа (TNF- α), АТС код: L04AB01

Тумор-некротизиращият фактор (TNF) е доминиращ цитокин във възпалителния процес на ревматоиден артрит. Повишени нива на TNF се откриват също в синовиалната течност и псориатичните плаки на пациенти с псориатичен артрит и в серума и синовиалната тъкан на пациенти с анкилозиращ спондилит. При плакати псориазис инфилтрацията от клетките на възпалението, включително Т-клетки, води до повишени нива на TNF в псориатичните лезии в сравнение с нивата в незасегнатата кожа. Етанерцепт е конкурентен инхибитор на свързването на TNF към неговите рецептори на повърхността на клетките и така инхибира биологичната активност на TNF. TNF и лимфотоксин са проинфламаторни цитокини, които се свързват с два отделни рецептора на клетъчната повърхност: 55-килодалтоновия (p55) и 75-килодалтоновия (p75) рецептори за тумор-некротизиращия фактор (TNFR). И двата TNFR в естествени условия съществуват като мембранносвързани и разтворими форми. Счита се, че разтворимите TNFR регулират биологичната активност на TNF.

TNF и лимфотоксин съществуват предимно като хомотримери, като биологичната им активност зависи от кръстосаното свързване на TNFR на клетъчната повърхност. Димерните разтворими рецептори като етанерцепт притежават по-висок афинитет за TNF от мономерните рецептори и са значително по-мощни конкурентни инхибитори на свързването на TNF към клетъчните му рецептори. Освен това използването на Fc района на имуноглобулините като фузионен елемент в конструкцията на димерен рецептор дава по-дълъг серумен полуживот.

Механизъм на действие

По-голяма част от патологичните състояния на ставите при ревматоиден артрит и анкилозиращ спондилит и на кожата при плакати псориазис се медиатират от проинфламаторни молекули, които са свързани в мрежа, контролирана от TNF. Смята се, че механизмът на действие на етанерцепт е неговото конкурентно инхибиране на свързването на TNF към TNFR от клетъчната повърхност, което предотвратява медираните от TNF клетъчни отговори, като прави TNF биологично неактивен. Етанерцепт може също да модулира биологичните отговори, контролирани от допълнителни молекули по-надолу в сигналния път (напр. цитокини, адхезионни молекули или протеинази), които се индуцират или регулират от TNF.

Клинична ефикасност и безопасност

Тази част представя данни от четири рандомизирани контролирани проучвания при възрастни с ревматоиден артрит, едно проучване при възрастни с псориатичен артрит, едно проучване при възрастни с анкилозиращ спондилит, две проучвания при възрастни с аксиален спондилоартрит без рентгенографски промени, четири проучвания при възрастни с плакати псориазис, три проучвания при ювенилен идиопатичен артрит и едно проучване при педиатрични пациенти с плакати псориазис.

Възрастни пациенти с ревматоиден артрит

Ефикасността на Enbrel е оценена в едно рандомизирано, двойносляпо, плацебо-контролирано проучване. Проучването оценява 234 възрастни пациенти с активен ревматоиден артрит, които са имали неуспешно лечение с поне едно, но не повече от четири от модифициращите болестта антиревматоидни средства (МБАРС). Прилагани са дози от 10 mg или 25 mg Enbrel или плацебо подкожно два пъти седмично в продължение на 6 последователни месеца. Резултатите от това контролирано проучване се изразяват в процентно подобрене на ревматоидния артрит, като се използват критериите за отговор на Американския колеж по ревматология (American College of Rheumatology) (ACR).

Отговорите ACR 20 и 50 са по-високи при пациентите, лекувани с Enbrel, на 3-я и 6-я месец, отколкото при пациентите, получавали плацебо (ACR 20: Enbrel 62% и 59%, плацебо 23% и 11% съответно на 3-я и 6-я месец; ACR 50: Enbrel 41% и 40%, плацебо 8% и 5% съответно на 3-я и 6-я месец; $p < 0,01$ Enbrel спрямо плацебо във всички времеви моменти както за ACR 20, така и ACR 50 отговора).

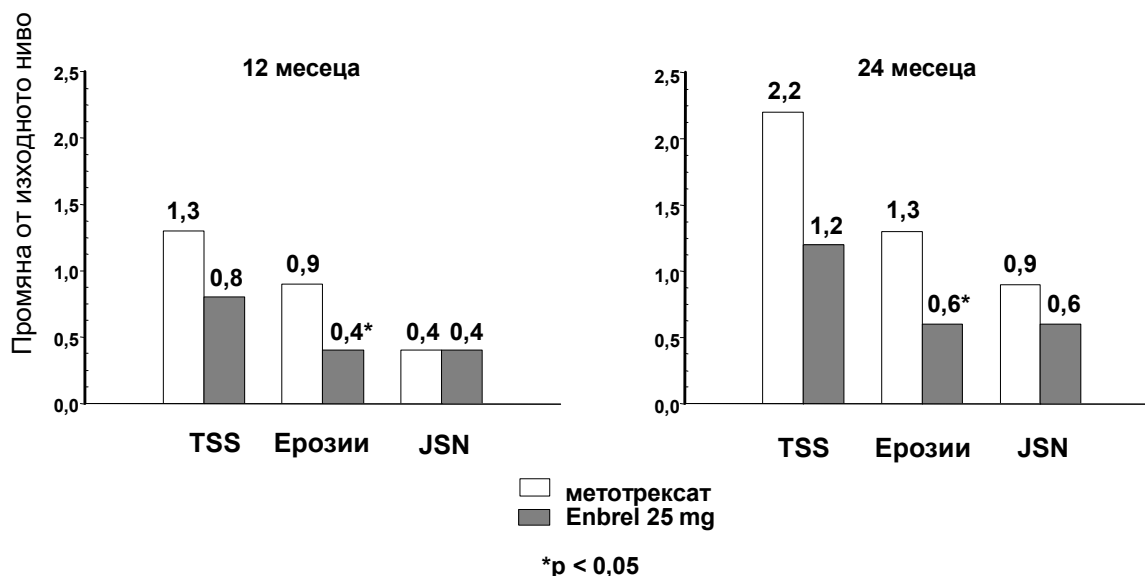
Приблизително 15% от лицата, които получават Enbrel, достигат ACR 70 отговор на 3-я и 6-я месец към по-малко от 5% от лицата в рамото на плацебо. Измежду пациентите, получаващи Enbrel, клиничните отговори обикновено се наблюдават в рамките на 1 до 2 седмици след започване на терапията и почти винаги възникват до 3-я месец. Наблюдава се дозов отговор. Резултатите с 10 mg са междинни между плацебо и 25 mg. Enbrel е значимо по-добър от плацебо по всички компоненти на критериите на ACR, както и по другите мерки за активност на заболяването при ревматоидния артрит, които не са включени в критериите за отговор на ACR като сутрешната скованост. Въпросникът за оценка на здравето (Health Assessment Questionnaire) (HAQ), който включва инвалидност, виталност, психично здраве, общо здравословно състояние и подразделите на свързаното с артрит здравословно състояние, е прилаган на всеки 3 месеца по време на проучването. Всички подраздели на HAQ са подобрени при пациентите, лекувани с Enbrel, в сравнение с контролите на 3-я и 6-я месец.

След спиране на Enbrel симптомите на артрит обикновено се възобновяват в рамките на един месец. Въз основа на резултатите от откритите проучвания възобновяването на лечението с Enbrel след спирането му за максимум 24 месеца води до същите по величина отговори, както при пациентите, които получават Enbrel без прекъсване на терапията. Продължителни трайни отговори се наблюдават за максимум 10 години в откритите разширени проучвания, когато пациентите са получавали Enbrel без прекъсване.

Ефикасността на Enbrel е сравнена с метотрексат при едно рандомизирано, активно-контролирано проучване със заслепени рентгенографски оценки като първична крайна точка при 632 възрастни пациенти с активен ревматоиден артрит (<3 години давност), които никога не са получавали лечение с метотрексат. Прилагани са дози от 10 mg или 25 mg Enbrel подкожно два пъти седмично за максимум 24 месеца. Дозите метотрексат са увеличавани от 7,5 mg/седмица до максимум 20 mg/седмица през първите 8 седмици от проучването и са прилагани в продължение на 24 месеца. Клинично подобрение, включително начало на действието в рамките на 2 седмици, с Enbrel 25 mg е подобно на наблюдаваното при предхождащите проучвания и е поддържано за 24 месеца. На изходното ниво пациентите имат умерена степен на инвалидност със средни HAQ скорове от 1,4 до 1,5. Лечението с Enbrel 25 mg води до значително подобрение на 12-я месец, като около 44% от пациентите постигат нормален HAQ скор (по-малко от 0,5). Тази полза се поддържа до 2-та година от това проучване.

При това проучване структурното увреждане на ставите е оценено рентгенографски и се изразява като промяна в общия скор (Total Sharp Score, TSS) и неговите компоненти, скор за ерозиите и скор за стесняване на ставната цепка (Joint Space Narrowing, JSN). Рентгенографските снимки на ръката/китката и ходилото са разчитани на изходното ниво и на 6-я, 12-я и 24-я месец. Дозата от 10 mg Enbrel има съответно по-слаб ефект върху структурното увреждане отколкото дозата от 25 mg. Enbrel 25 mg има значимо превъзходство спрямо метотрексат за скоровете за ерозиите както на 12-я, така и на 24-я месец. Разликите в TSS и JSN не са статистически значими между метотрексат и Enbrel 25 mg. Резултатите са показани на фигурата по-долу.

Рентгенографска прогресия: сравнение на Enbrel спрямо метотрексат при пациенти с РА с давност <3 години



При едно друго активно-контролирано, двойносляпо, рандомизирано проучване са сравнени клиничната ефикасност, безопасността и рентгенографската прогресия при пациенти с РА, лекувани само с Enbrel (25 mg два пъти седмично), само с метотрексат (7,5 до 20 mg седмично, медиана на дозата 20 mg) и на комбинация от Enbrel и метотрексат, започнати едновременно, при 682 възрастни пациенти с активен ревматоиден артрит с давност от 6 месеца до 20 години (медиана 5 години), които са имали по-лош от задоволителния отговор към поне 1 модифициращо болестта антиревматично средство (МБАРС) с изключение на метотрексат.

Пациентите в терапевтичната група на Enbrel в комбинация с метотрексат имат значимо по-големи ACR 20, ACR 50, ACR 70 отговори и подобрение на скоровете DAS и HAQ както на 24-та, така и на 52-та седмица от пациентите в която и да е от групите на самостоятелна терапия (резултатите са показани в таблицата по-долу). След 24 месеца са наблюдавани също значими предимства за Enbrel в комбинация с метотрексат в сравнение с монотерапията с Enbrel и монотерапията с метотрексат.

Резултати за клинична ефикасност на 12-я месец: сравнение на Enbrel спрямо метотрексат спрямо Enbrel в комбинация с метотрексат при пациенти с РА с давност от 6 месеца до 20 години

Крайна точка	Метотрексат (n = 228)	Enbrel (n = 223)	Enbrel + Метотрексат (n = 231)
ACR Отговори^a			
ACR 20	58,8%	65,5%	74,5% †,φ
ACR 50	36,4%	43,0%	63,2% †,φ
ACR 70	16,7%	22,0%	39,8% †,φ
DAS			
Изходен скор ^b	5,5	5,7	5,5
Скор на седмица 52 ^b	3,0	3,0	2,3†,φ
Ремисия ^c	14%	18%	37%†,φ

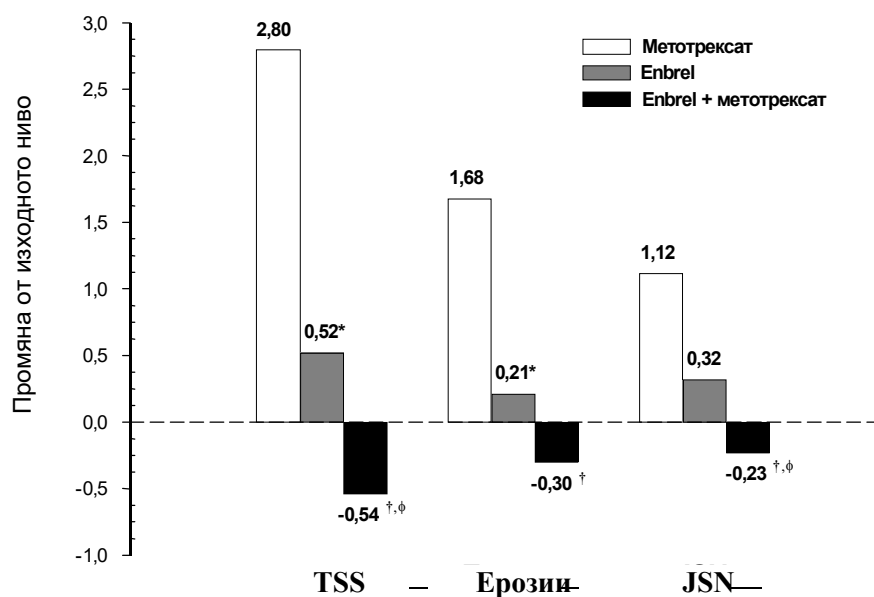
Резултати за клинична ефикасност на 12-я месец: сравнение на Enbrel спрямо метотрексат спрямо Enbrel в комбинация с метотрексат при пациенти с РА с давност от 6 месеца до 20 години

Крайна точка	Метотрексат (n = 228)	Enbrel (n = 223)	Enbrel + Метотрексат (n = 231)
HAQ			
Изходно ниво	1,7	1,7	1,8
Седмица 52	1,1	1,0	0,8 ^{†,φ}

а: Пациентите, които не завършват 12 месеца в проучването, се приемат за нон-респондери.
 б: Стойностите за DAS са средни.
 с: Ремисията се дефинира като DAS<1,6
 Чифтово сравнение на р-стойности: † = p < 0,05 за сравненията на Enbrel + метотрексат спрямо метотрексат и φ = p < 0,05 за сравненията на Enbrel + метотрексат спрямо Enbrel

Рентгенографската прогресия след 12 месеца е значимо по-малка в групата на Enbrel отколкото в групата на метотрексат, докато комбинацията е значимо по-добра от който и да е вид монотерапия при забавяне на рентгенографската прогресия (вж. фигурата по-долу).

Рентгенографска прогресия: сравнение на Enbrel спрямо метотрексат спрямо Enbrel в комбинация с метотрексат при пациенти с РА с давност от 6 месеца до 20 години (резултати на 12-я месец)



Чифтово сравнение на р-стойности: * = p < 0,05 за сравнения на Enbrel спрямо метотрексат, † = p < 0,05 за сравнения на Enbrel + метотрексат спрямо метотрексат, и φ = p < 0,05 за сравнения на Enbrel + метотрексат спрямо Enbrel

Значими предимства за Enbrel в комбинация с метотрексат в сравнение с монотерапията с Enbrel и монотерапията с метотрексат се наблюдават също след 24 месеца. По подобен начин значимите предимства за монотерапията с Enbrel в сравнение с монотерапията с метотрексат също се наблюдават след 24 месеца.

При един анализ, при който всички отпаднали от проучването пациенти по каквато и да е причина се разглеждат като имащи прогресия, процентът на пациентите без прогресия (промяна в TSS ≤ 0,5) на 24-я месец е по-висок в групата на Enbrel в комбинация с метотрексат в сравнение с групите само на Enbrel и само на метотрексат (съответно 62%, 50% и 36%; p<0,05). Разликата между Enbrel самостоятелно и метотрексат самостоятелно също е значима (p<0,05). Измежду

пациентите, които завършват пълни 24 месеца на терапия при проучването, честотите на липса на прогресия са съответно 78%, 70% и 61%.

Безопасността и ефикасността на 50 mg Enbrel (две подкожни инжекции от 25 mg), прилаган веднъж седмично, са оценени при едно двойносляпо, плацебо-контролирано проучване при 420 пациенти с активен РА. При това проучване 53 пациенти получават плацебо, 214 пациенти получават 50 mg Enbrel веднъж седмично, а 153 пациенти получават 25 mg Enbrel два пъти седмично. Профилите на безопасност и ефикасност на двата вида лечебни схеми с Enbrel са сравними на 8-та седмица по ефектите си върху признаците и симптомите на РА. Данните на 16-та седмица не показват сравнимост (не по-малка ефективност) между двете схеми.

Възрастни пациенти с псориатичен артрит

Ефикасността на Enbrel е оценена в едно рандомизирано, двойносляпо, плацебо-контролирано проучване при 205 пациенти с псориатичен артрит. Пациентите са между 18 и 70-годишна възраст и имат активен псориатичен артрит (≥ 3 подути стави и ≥ 3 болезнени стави) в поне една от следните форми: (1) засягане на дисталните интерфалангеални (DIP) стави; (2) полиартрит (липса на ревматоидни възли и наличие на псориазис); (3) мутилиращ артрит; (4) асиметричен псориатичен артрит; или (5) спондилит-подобна анкилоза. Пациентите имат също плакатен псориазис с квалифицираща таргетна лезия с диаметър ≥ 2 cm. Пациентите са лекувани преди това с НСПВС (86%), МБАРС (80%) и кортикостероиди (24%). Пациентите, които понастоящем са на лечение с метотрексат (стабилни за ≥ 2 месеца), могат да продължат на стабилна доза от ≤ 25 mg/седмица метотрексат. Прилагани са подкожно дози от 25 mg от Enbrel (въз основа на проучванията за установяване на дозата при пациенти с ревматоиден артрит) или плацебо два пъти седмично за 6 месеца. В края на двойносляпото проучване пациентите са имали възможност да се включат в дългосрочно открито продължаващо проучване с общо времетраене 2 години.

Клиничните отговори са изразени като процент от пациентите, постигащи ACR 20, 50 и 70 отговор, и проценти подобрене според критериите за отговор при псориатичен артрит (PsARC). Резултатите са обобщени в таблицата по-долу.

Отговори на пациентите с псориатичен артрит при едно плацебо-контролирано проучване		
Отговор с псориатичен артрит	Процент от пациентите	
	Плацебо n = 104	Enbrel ^a n = 101
ACR 20		
3-я месец	15	59 ^b
6-я месец	13	50 ^b
ACR 50		
3-я месец	4	38 ^b
6-я месец	4	37 ^b
ACR 70		
3-я месец	0	11 ^b
6-я месец	1	9 ^c
PsARC		
3-я месец	31	72 ^b
6-я месец	23	70 ^b

a: 25 mg Enbrel подкожно два пъти седмично

b: $p < 0,001$, Enbrel спрямо плацебо

c: $p < 0,01$, Enbrel спрямо плацебо

Сред пациентите с псориатичен артрит, които получават Enbrel, клиничните отговори са явни по време на първата визита (4 седмици) и се поддържат през 6-те месеца на терапията. Enbrel е

значимо по-добър от плацебото по всички мерки за активност на заболяването ($p < 0,001$), а отговорите са сходни със и без съпътстваща терапия с метотрексат. Качеството на живот при пациенти с псориатичен артрит е оценено във всеки времеви момент чрез индекса за инвалидност на HAQ. Скорът от индекса за инвалидност е подобрен значително във всички времеви моменти при пациенти с псориатичен артрит, лекувани с Enbrel, в сравнение с плацебо ($p < 0,001$).

Рентгенографските изменения са оценени в проучването на псориатичен артрит. Рентгенографски снимки на ръце и китки са правени на изходното ниво и на 6, 12 и 24 месеца. Измененият скор TSS на 12 месеца е даден в таблицата по-долу. При един анализ, при който всички отпаднали от проучването пациенти по каквато и да е причина се разглеждат като имащи прогресия, процентът на пациентите без прогресия (промяна в TSS $\leq 0,5$) на 12-я месец е по-висок в групата на Enbrel в сравнение с групата на плацебо (респективно 73% спрямо 47%, $p \leq 0,001$). Ефектът на Enbrel върху рентгенографската прогресия се запазва при пациенти, които продължават с лечение през втората година. Забавянето на увреждането на периферните стави се наблюдава при пациенти със засягане на ставите от симетричен полиартрит.

Средногодишна (SE) промяна от изходното ниво в общия скор (Total Sharp Score)

Време	Плацебо (n = 104)	Етанерцепт (n = 101)
Месец 12	1,00 (0,29)	-0,03 (0,09) ^a

SE = стандартна грешка

a. $p = 0,0001$

Лечението с Enbrel води до подобрене на физическата функция по време на двойнослепия период и тази полза се запазва по време на по-продължителната експозиция от максимум 2 години.

Липсват достатъчно доказателства за ефикасността на Enbrel при пациенти с подобни на анкилозиращ спондилит и на инвалидизиращ артрит псориатични артропатии поради малкия брой изследвани пациенти.

Не е провеждано проучване при пациенти с псориатичен артрит чрез използване на схема на прилагане с 50 mg веднъж седмично. Доказателствата за ефикасност на схемата на прилагане веднъж дневно при тази група пациенти се основават на данните от проучването при пациентите с анкилозиращ спондилит.

Възрастни пациенти с анкилозиращ спондилит

Ефикасността на Enbrel при анкилозиращ спондилит е оценена в 3 рандомизирани, двойнослепи проучвания, сравняващи приложението на 25 mg Enbrel два пъти седмично с плацебо. Набрани са общо 401 пациенти, от които 203 са лекувани с Enbrel. Най-голямото от тези проучвания ($n=277$) набира пациенти, които са между 18 и 70-годишна възраст и имат активен анкилозиращ спондилит, дефиниран скор по визуална аналогова скала (VAS) от ≥ 30 за средна продължителност и интензитет на сутрешната скованост плюс VAS скор от ≥ 30 за поне 2 от следните 3 параметри: обща оценка на пациента, средната от стойностите на VAS за нощна гръбначна болка и обща гръбначна болка, средното от 10-те въпроса от Функционален индекс на Бат за анкилозиращ спондилит (Bath Ankylosing Spondylitis Functional Index) (BASFI). Пациентите, получаващи МБАРС, НСПВС или кортикостероиди, могат да ги продължат в стабилни дози. Пациентите с пълна анкилоза на гръбначния стълб не са включени в проучването. Прилагани са дози от 25 mg Enbrel (въз основа на проучванията за определяне на дозата при пациенти с ревматоиден артрит) или плацебо подкожно два пъти седмично за 6 месеца на 138 пациенти.

Първичната мярка за ефикасност (ASAS 20) е $\geq 20\%$ подобрене по поне 3 от 4 от домейните на Assessment in Ankylosing Spondylitis (ASAS) (обща оценки на пациентите, болка в гърба, BASFI

и възпаление) и липса на влошаване в оставащия домейн. Отговорите ASAS 50 и 70 използват същите критерии със съответно 50% подобрение или 70% подобрение.

В сравнение с плацебо лечението с Enbrel води до значими подобрения в ASAS 20, ASAS 50 и ASAS 70 до 2 седмици след започване на терапията.

Отговори на пациентите с анкилозиращ спондилит при едно плацебо-контролирано проучване		
	Процент от пациентите	
Отговор на анкилозиращия спондилит	Плацебо N = 139	Enbrel N = 138
ASAS 20		
2 седмици	22	46 ^a
3 месеца	27	60 ^a
6 месеца	23	58 ^a
ASAS 50		
2 седмици	7	24 ^a
3 месеца	13	45 ^a
6 месеца	10	42 ^a
ASAS 70		
2 седмици	2	12 ^b
3 месеца	7	29 ^b
6 месеца	5	28 ^b
a: p<0,001, Enbrel спрямо плацебо		
b: p = 0,002, Enbrel спрямо плацебо		

Измежду пациентите с анкилозиращ спондилит, които получават Enbrel, клиничните отговори са явни по време на първата визита (2 седмици) и се поддържат през 6-те месеца на терапията. Отговорите са сходни при пациентите, които получават или не получават съпътстващо лечение на изходното ниво.

Подобни резултати са получени и при 2-те по-малки проучвания с анкилозиращ спондилит.

При четвъртото проучване безопасността и ефикасността на 50 mg Enbrel (две подкожни инжекции от 25 mg), прилагани веднъж седмично, спрямо 25 mg Enbrel, прилагани два пъти седмично, са оценени при едно двойносляпо, плацебо-контролирано проучване при 356 пациенти с активен анкилозиращ спондилит. Профилите на безопасност и ефикасност на схемите с 50 mg веднъж седмично и 25 mg два пъти седмично са сходни.

Възрастни пациенти с аксиален спондилоартрит без рентгенографски промени

Проучване 1

Ефикасността на Enbrel при пациенти с аксиален спондилоартрит без рентгенографски промени (non-radiographic axial spondyloarthritis, nr-AxSpa) е оценена в рандомизирано, 12-седмично, двойносляпо, плацебо-контролирано проучване. Проучването оценява 215 възрастни пациенти (модифицирана “intent-to-treat” (ITT) популация) с активен nr-AxSpa (възраст от 18 до 49 години), определени като онези пациенти, които отговарят на критериите за аксиален спондилоартрит по класификацията на ASAS, но не и на модифицираните нюйоркски критерии за АС. Изисква се също пациентите да имат недостатъчен отговор или непоносимост към две или повече НСПВС. През двойнослепия период пациентите приемат Enbrel 50 mg седмично или плацебо за 12 седмици. Първичната мярка за ефикасност (ASAS 40) е 40% подобрение по най-малко три от четирите домейна на ASAS и липса на влошаване в оставащия домейн.

Двойнослепият период е последван от открит период, през който всички пациенти приемат Enbrel 50 mg седмично за максимум допълнителни 92 седмици. На изходно ниво и на седмица 12

и 104 се провеждат изследвания с ЯМР на сакроилиачната става и гръбначния стълб за оценка на възпалението.

В сравнение с плацебо лечението с Enbrel води до статистически значимо подобрене в ASAS 40, ASAS 20 и ASAS 5/6. Наблюдава се и значимо подобрене на частичната ремисия по ASAS и BASDAI 50. Резултатите на седмица 12 са показани в таблицата по-долу.

Отговор по отношение на ефикасността в плацебо-контролирано проучване при nr-AxSpa: дял на пациентите, достигнали крайните точки

Клинични отговори през двойнослепия период на седмица 12	Плацебо N=106 до 109*	Enbrel N=103 до 105*
ASAS** 40	15,7	32,4 ^б
ASAS 20	36,1	52,4 ^б
ASAS 5/6	10,4	33,0 ^а
Частична ремисия по ASAS	11,9	24,8 ^б
BASDAI***50	23,9	43,8 ^б

* Някои пациенти не предоставят пълни данни за всяка от крайните точки.

** ASAS = Международно дружество за оценка на спондилоартрита (Assessments in Spondyloarthritis International Society)

*** Индекс за активност на заболяването анкилозиращ спондилит по Бат (Bath Ankylosing Spondylitis Disease Activity Index, BASDAI)

а: $p < 0,001$, б: $< 0,01$ и в: $< 0,05$ съответно между Enbrel и плацебо

На седмица 12 при пациентите, приемащи Enbrel, има статистически значимо подобрене на оценката според критериите на Канадския консорциум за изследване на спондилоартрита (Spondyloarthritis Research Consortium of Canada, SPARCC) за сакроилиачната става, измерено чрез ЯМР. Коригираното средно изменение спрямо изходната стойност е 3,8 за лекуваните с Enbrel (n=95) спрямо 0,8 за приемалите плацебо (n=105) пациенти ($p < 0,001$). На седмица 104 средното изменение от изходно ниво по критериите на SPARCC, измерено чрез ЯМР, за всички пациенти, лекувани с Enbrel, е било 4,64 за сакроилиачната става (n=153) и 1,40 за гръбначния стълб (n=154).

Enbrel демонстрира статистически значимо по-голямо подобрене на седмица 12 спрямо изходната стойност в сравнение с плацебо при повечето оценки на свързаното със здравословното състояние качество на живот и физическите функции, включително функционалния индекс при анкилозиращ спондилит по Бат (Bath Ankylosing Spondylitis Functional Index, BASFI), общата оценка на здравословното състояние по EuroQol 5D и оценката на физическия компонент по SF-36.

Клиничните отговори сред пациентите с nr-AxSpa, приемали Enbrel, са видни към момента на първата визита (2 седмици) и се запазват през 2-те години лечение. Подобрието в качеството на живот и физическите функции, свързано със здравословното състояние, също се запазва през 2-те години лечение. Данните от 2-те години не разкриват нови находки, свързани с безопасността. На седмица 104, 8 от участниците са имали прогресия до Степен 2 (двустранно),

оценена чрез рентгенографско изследване, според модифицираните Нюйоркски критерии за радиологичност (New York Radiological Grade), показателно за аксиална спондилоартропатия.

Проучване 2

Многоцентрово, открито проучване, фаза 4, с 3 периода за оценка на оттегляне от лечението и повторното лечение с Enbrel при пациенти с активен nr-AxSpa, при които е постигнат адекватен отговор (неактивното заболяване е дефинирано като Скор за активност на заболяването анкилозиращ спондилит (Ankylosing Spondylitis Disease Activity Score, ASDAS) С-реактивен протеин (CRP) под 1,3) след 24 седмици лечение.

209 възрастни пациенти с активен nr-AxSpa (на възраст от 18 до 49 години), дефинирани като пациенти, отговарящи на критериите за класифициране по Международното дружество за оценка на спондилоартрита (Assessments in Spondyloarthritis International Society, ASAS) на аксиален спондилоартрит (но неотговарящи на модифицираните Нюйоркски критерии за AC), с положителни находки при ЯМР (активно възпаление при ЯМР, предполагащо във висока степен сакроилеит, свързан със SpA) и/или положителен hsCRP (дефинирано като високочувствителен С-реактивен протеин [hsCRP] > 3 mg/l), както и с наличие на активни симптоми, дефинирани чрез ASDAS CRP по-висок или равен на 2,1, те при скрининговата визита, получават открито Enbrel 50 mg седмично плюс установеното основно лечение с НСПВС при оптималната поносима противовъзпалителна доза, за 24 седмици през период 1. Изисква се също пациентите да имат недостатъчен отговор или непоносимост към две или повече НСПВС. На седмица 24, 119 (57%) пациенти постигат неактивно заболяване и влизат в период 2 – фаза на оттегляне от лечението с продължителност 40 седмици, през която приемът на етанерцепт от участниците е прекратен, но се поддържа основното лечение с НСПВС. Първичният измерител на ефикасността е поява на обостряне (дефинирано като ASDAS-CVE (скорост на утаяване на еритроцитите), по-висока или равна на 2,1) в рамките на 40 седмици след оттегляне от лечението с Enbrel. Пациентите, при които се наблюдава обостряне, са лекувани с Enbrel 50 mg седмично за 12 седмици (период 3).

През период 2 процентът на пациентите с ≥ 1 обостряне се увеличава от 22% (25/112) на седмица 4 на 67% (77/115) на седмица 40. Общо 75% (86/115) от пациентите получават обостряне в някаква времева точка в рамките на 40 седмици след оттегляне от лечението с Enbrel.

Основната вторична цел на проучване 2 е да се изчисли времето до обостряне след оттегляне на Enbrel и допълнително да се сравни времето до обостряне спрямо пациентите от проучване 1, които отговарят на изискванията за включване във фазата на оттегляне от лечението на проучване 2 и продължават лечението с Enbrel.

Медианата на времето до обостряне след оттегляне от лечението с Enbrel е 16 седмици (95% CI: 13–24 седмици). По-малко от 25% от пациентите в проучване 1, при които няма оттегляне от лечението, получават обостряне през съответните 40 седмици, както в период 2 на проучване 2. Времето до обостряне е статистически значимо по-кратко при участниците с прекратяване на лечението с Enbrel (проучване 2) в сравнение с участниците, които получават непрекъснато лечение с етанерцепт (проучване 1), $p < 0,0001$.

От 87-те пациенти, които влизат в период 3 и са лекувани с Enbrel 50 mg седмично за 12 седмици, 62% (54/87) постигат отново неактивно заболяване, като 50% от тях го постигат отново в рамките на 5 седмици (95% CI: 4–8 седмици).

Възрастни пациенти с плакетен псориазис

Enbrel се препоръчва за употреба при пациенти, както е дефинирано в точка 4.1. Пациентите, които „не успяват да отговорят” в таргетната група, са дефинирани чрез недостатъчен отговор (PASI < 50 или PGA по-слаб от добър) или влошаване на заболяването по време на лечението, и които са получавали адекватна доза за достатъчно дълго време, за да се оцени отговора с поне една от трите налични основни видове системна терапия.

Ефикасността на Enbrel спрямо другите видове системна терапия при пациентите с умерено тежък до тежък псориазис (отговарящи на други видове системна терапия) не е оценявана при проучвания директно сравняващи Enbrel с други видове системна терапия. Вместо това безопасността и ефикасността на Enbrel са оценени при четири рандомизирани, двойнослепи, плацебо-контролирани проучвания. Първичната крайна точка за ефикасност и при четирите проучвания е частта от пациентите във всяка лечебна група, които постигат PASI 75 (т.е. поне 75% подобрене на скората от Psoriasis Area and Severity Index от изходното ниво) на 12-ата седмица.

Проучване 1 е фаза 2 проучване при пациенти с активен, но клинично стабилен плакетен псориазис, засягащ $\geq 10\%$ от повърхността на тялото, които са на възраст ≥ 18 години. Сто и дванадесет (112) пациенти са рандомизирани да получават доза от 25 mg Enbrel (n=57) или плацебо (n=55) два пъти седмично за 24 седмици.

Проучване 2 оценява 652 пациенти с хроничен плакетен псориазис, като използва същите критерии за включване както проучване 1 с добавяне на минимална площ на псориазиса и индекс на тежест (PASI) 10 при скрининга. Enbrel се прилага в дози от 25 mg веднъж седмично, 25 mg два пъти седмично или 50 mg два пъти седмично за 6 последователни месеца. По време на първите 12 седмици от двойнослепия лечебен период пациентите получават плацебо или една от горните три дози Enbrel. След 12 седмици лечение пациентите в групата на плацебо започват заслепено лечение с Enbrel (25 mg два пъти седмично), а пациентите в групата на активно лечение продължават до 24-та седмица на дозата, към която първоначално са рандомизирани.

Проучване 3 оценява 583 пациенти и има същите критерии за включване както проучване 2. Пациентите в това проучване получават доза от 25 mg или 50 mg Enbrel или плацебо два пъти седмично за 12 седмици и след това всички пациенти получават открито лечение с 25 mg Enbrel два пъти седмично за допълнителни 24 седмици.

Проучване 4 оценява 142 пациенти и има същите критерии за включване като проучвания 2 и 3. Пациентите в това проучване получават доза от 50 mg Enbrel или плацебо веднъж седмично за 12 седмици и след това всички пациенти получават открито лечение с 50 mg Enbrel веднъж седмично за допълнителни 12 седмици.

При проучване 1 в групата на лечение с Enbrel значимо по-голяма част от пациентите са с PASI 75 отговор на 12-та седмица (30%) в сравнение с групата, получаваща плацебо (2%) ($p < 0,0001$). На 24-та седмица 56% от пациентите в групата, лекувана с Enbrel, са постигнали PASI 75 в сравнение с 5% от получаващите плацебо пациенти. Основните резултати от проучвания 2, 3 и 4 са показани по-долу.

Отговори на пациентите с псориазис при проучвания 2, 3 и 4

	Проучване 2				Проучване 3			Проучване 4			
	Плацебо n = 166 сед. 12	-----Enbrel-----		-----Enbrel-----		Плацебо n = 193 сед. 12	-----Enbrel-----		Плацебо n = 46 сед. 12	-----Enbrel-----	
25 mg ДПС		50 mg ДПС	25 mg ДПС	50 mg ДПС	25 mg ДПС		50 mg ДПС	50 mg BC		50 mg BC	
Отгово р (%)		n = 162 сед. 12	n = 162 сед. 24 ^a	n = 164 сед. 12	n = 164 сед. 24 ^a		n = 196 сед. 12	n = 196 сед. 12		n = 96 сед. 12	n = 90 сед. 24 ^a
PASI 50	14	58*	70	74*	77	9	64*	77*	9	69*	83
PASI 75	4	34*	44	49*	59	3	34*	49*	2	38*	71
DSGA ^b , чист или почти чист	5	34*	39	49*	55	4	39*	57*	4	39*	64

*p ≤ 0,0001 в сравнение с плацебо

a. Не са правени статистически сравнения с плацебо на 24-ата седмица при проучвания 2 и 4, тъй като изходната група на плацебо започва да получава Enbrel 25 mg ДПС или 50 mg веднъж седмично от 13-ата седмица до 24-ата седмица.

b. Dermatologist Static Global Assessment. Чист или почти чист се дефинира като 0 или 1 по скалата от 0 до 5.

Измежду пациентите с плакaten псориазис, които получават Enbrel, значими отговори, в сравнение с плацебо, са видими по време на първата визита (2 седмици) и се поддържат през 24-те седмици от терапията.

Проучване 2 има период на отнемане на лекарството, по време на който пациентите, достигнали подобрене на PASI от най-малко 50% на 24-та седмица, спират лечението. Пациентите са наблюдавани без лечение за поява на ребаунд ефект (PASI ≥ 150% от изходния) и за времето на рецидива (дефиниран като загуба на поне половината от постигнатото подобрене между изходното ниво и 24-та седмица). По време на периода на отнемане симптомите на псориазиса постепенно се появяват отново с медиана на времето до рецидива на заболяването от 3 месеца. Не се наблюдават ребаунд пристъп на заболяването и свързани с псориазиса сериозни нежелани реакции. Има известни доказателства в подкрепа на ползата от повторно лечение с Enbrel при пациенти, отговарящи първоначално на лечението.

При проучване 3 повечето пациенти (77%), които първоначално са рандомизирани на 50 mg два пъти седмично и са имали повишаване на дозата Enbrel на 12-та седмица до 25 mg два пъти седмично, поддържат своя PASI 75 отговор до 36-та седмица. За пациентите, които получават 25 mg два пъти седмично по време на проучването, PASI 75 отговорът продължава да се подобрява между седмици 12 и 36.

При проучване 4 в групата на лечение с Enbrel по-голям дял от пациентите са с PASI 75 в седмица 12 (38%) в сравнение с групата, получаваща плацебо (2%) (p < 0,0001). За пациентите, получавали 50 mg веднъж седмично през цялото проучване, отговорите за ефикасност продължават да се подобряват, като 71% постигат PASI 75 на 24-ата седмица.

В продължителни (до 34 месеца) открити проучвания, при които Enbrel се прилага без прекъсване, клиничните отговори се запазват и безопасността е сравнима с по-краткосрочните проучвания.

Анализът на данните от клиничните проучвания не разкрива никакви болестни характеристики на изходно ниво, които биха помогнали на лекарите в избора на най-подходящия вариант на

прилагане (с прекъсване или без прекъсване). Следователно изборът на лечение със или без прекъсване трябва да се базира на преценката на лекаря и нуждите на отделния пациент.

Антитела срещу Enbrel

Открити са антитела срещу етанерцепт в серума на някои пациенти, лекувани с етанерцепт. Всички антитела не са неутрализиращи и по правило са преходни. По всяка вероятност няма връзка между развитието на антитела и клиничния отговор или нежеланите реакции.

При пациенти, лекувани с одобрени дози етанерцепт в клинични проучвания с продължителност до 12 месеца, кумулативният процент на антителата срещу етанерцепт е приблизително 6% от пациентите с ревматоиден артрит, 7,5% от пациентите с псориазисен артрит, 2% от пациентите с анкилозиращ спондилит, 7% от пациентите с псориазис, 9,7% от лицата с псориазис в детска възраст и 4,8% от пациентите с ювенилен идиопатичен артрит.

Частта на пациентите, които развиват антитела срещу етанерцепт при по-продължителни проучвания (до 3,5 години), се увеличава с времето, в съответствие с очакванията. Поради преходния им характер обаче, честотата на антителата, открити във всяка точка за оценка, обикновено е под 7% при пациенти с ревматоиден артрит и при пациенти с псориазис.

В едно дългосрочно проучване при псориазис, в което пациентите получават 50 mg два пъти седмично в продължение на 96 седмици, честотата на антителата, наблюдавани във всяка точка за оценка, е приблизително 9%.

Педиатрична популация

Педиатрични пациенти с ювенилен идиопатичен артрит

Безопасността и ефикасността на Enbrel са оценени при едно проучване от две части при 69 деца с протичащ като полиартикуларен ювенилен идиопатичен артрит, които имат различно по вид начало на ювенилния идиопатичен артрит (полиартрит, олигоартрит, системна форма). Набрани са пациенти на възраст от 4 до 17 години с умерена до тежка активност на протичащия като полиартикуларен ювенилен идиопатичен артрит, които са рефрактерни или с непоносимост към метотрексат. Пациентите остават на постоянна доза от едно нестероидно противовъзпалително средство и/или преднизон (< 0,2 mg/kg/ден или максимум 10 mg). При част 1 всички пациенти получават 0,4 mg/kg (максимум 25 mg на доза) Enbrel подкожно два пъти седмично. При част 2 пациентите с клиничен отговор на 90. Ден са рандомизирани да останат на Enbrel или да получават плацебо за четири месеца и се оценяват за пристъп на заболяването. Отговорите са измерени чрез ACR Pedi 30, определена като $\geq 30\%$ подобрение в поне три от шест и $\geq 30\%$ влошаване в не повече от един от шест основни критерия на JRA, включително брой на засегнатите стави, ограничение на движението, общи оценки на лекаря и пациента/родителя, функционална оценка и скорост на утаяване на еритроцитите (СУЕ). Пристъп на заболяването се дефинира като $\geq 30\%$ влошаване на три от шест основни критерия на JRA и $\geq 30\%$ подобрение на не повече от един от шестте основни критерия на JRA и минимум две засегнати стави.

При част 1 от проучването 51 от 69 (74%) пациенти показват клиничен отговор и влизат в част 2. При част 2, 6 от 25 (24%) пациенти, оставащи на Enbrel, получават пристъп на заболяването в сравнение с 20 от 26 (77%) пациенти, получаващи плацебо ($p=0,007$). От началото на част 2 средното време до пристъпа е ≥ 116 дни за пациентите, които получават Enbrel, и 28 дни за пациентите, които получават плацебо. Някои от пациентите, които показват клиничен отговор на 90. Ден и влизат в част 2 на проучването, като остават на Enbrel, продължават да се подобряват от 3-я месец до 7-я месец, докато тези, получаващи плацебо, не се подобряват.

При едно открито продължение на проучването, 58 педиатрични пациенти от гореописаното проучване (на възраст 4 и повече години към момента на включване), продължават да получават Enbrel в продължение на до 10 години. Честотите на сериозните нежелани реакции и сериозните инфекции не са се повишили при продължителна експозиция.

Дългосрочната безопасност на монотерапията с Enbrel (n=103), Enbrel плюс метотрексат (n=294) или монотерапията с метотрексат (n=197) е оценена в продължение на до 3 години в регистър, включващ 594 деца с ювенилен идиопатичен полиартрит на възраст от 2 до 18 години, 39 от които са на възраст от 2 до 3 години. Като цяло, инфекции са по-често съобщавани при пациенти, лекувани с етанерцепт в сравнение само с метотрексат самостоятелно (3,8 спрямо 2%) и инфекциите, свързани с употребата на етанерцепт са от по-тежко естество.

В друго открито проучване с едно рамо (n=127) 60 пациенти с разширен олигоартрит (РО) (15 пациенти на възраст от 2 до 4 години, 23 пациенти на възраст от 5 до 11 години и 22 пациенти на възраст от 12 до 17 години), 38 пациенти с ентезит-свързан артрит (от 12 до 17 години) и 29 пациенти с псориатичен артрит (от 12 до 17 години) са лекувани с Enbrel с доза от 0,8 mg/kg (до максимум 50 mg на доза), прилагана веднъж седмично в продължение на 12 седмици. Във всеки от подтиповете ЮИА, повечето пациенти отговарят на ACR Pedi 30 критериите и показват клинично подобрене във вторичните крайни точки като брой на болезнените стави и общата оценка на лекаря. Профилът на безопасност съответства на наблюдавания в другите проучвания при ЮИА.

От 127 пациенти в основното проучване 109 участват в открито продължение на проучването и са проследени за допълнителни 8 години за общо до 10 години. В края на продължението на проучването, 84/109 (77%) пациенти завършват проучването; 27 (25%), докато активно приемат Enbrel, 7 (6%) са оттеглени от лечението поради леко/неактивно заболяване; 5 (5%) започват отново Enbrel след по-ранно оттегляне от лечението; а 45 (41%) спират Enbrel (но остават под наблюдение); 25/109 (23%) пациенти прекратяват окончателно участието си в проучването. Постигнатите подобрения на клиничния статус в основното проучване по принцип се поддържат за всички крайни точки за ефикасност по време на целия период на проследяване. Пациентите, активно приемащи Enbrel, имат възможност да се включат в незадължителен период на оттегляне-повторно лечение, след като се включат в продължението на проучването въз основа на изследователската оценка на клиничния отговор. 30 пациенти влизат в периода на оттегляне. При 17 пациенти се съобщава за обостряне (дефинирано като $\geq 30\%$ влошаване на най-малко 3 от 6 ACR Pedi компонента с $\geq 30\%$ подобрене на не повече от 1 от оставащите 6 компонента и най-малко 2 активни стави); медианата на времето до обостряне след оттегляне на Enbrel е 190 дни. 13 пациенти са лекувани отново и медианата на времето до повторно лечение след оттегляне е изчислена на 274 дни. Поради малкия брой данни тези резултати трябва да се интерпретират с повишено внимание.

Профилът на безопасност съответства на наблюдавания в основното проучване.

Не са извършвани проучвания при пациенти с ювенилен идиопатичен артрит за оценка на ефектите на продължената терапия с Enbrel при пациенти, които не отговарят в рамките на 3 месеца след започване на лечение с Enbrel. В допълнение не са извършвани проучвания за оценка на ефектите от намаляване на препоръчителната доза Enbrel след дългосрочна употреба при пациенти с ювенилен идиопатичен артрит.

Педиатрични пациенти с плакатен псориазис

Ефикасността на Enbrel е оценена в едно рандомизирано, двойносляпо, плацебо-контролирано проучване при 211 педиатрични пациенти на възраст от 4 до 17 години с умерен до тежък плакатен псориазис (дефиниран чрез sPGA скор ≥ 3 , включващ $\geq 10\%$ от BSA, и PASI ≥ 12). Включените пациенти са с анамнеза за получена фототерапия или системна терапия или са неадекватно контролирани с локална терапия.

Пациентите получават Enbrel 0,8 mg/kg (до 50 mg) или плацебо веднъж седмично за 12 седмици. На 12-ата седмица повече пациенти, рандомизирани на Enbrel, имат положителен отговор за ефикасност (напр., PASI 75), отколкото рандомизираните на плацебо.

Резултати при плакатен псориазис в детска възраст за 12 седмици

	Enbrel 0,8 mg/kg веднъж седмично (N = 106)	Плацебо (N = 105)
PASI 75, n (%)	60 (57%) ^a	12 (11%)
PASI 50, n (%)	79 (75%) ^a	24 (23%)
sPGA “чисто” или “минимално”, n (%)	56 (53%) ^a	14 (13%)

Съкращение: sPGA-static Physician Global Assessment
a. $p < 0,0001$ в сравнение с плацебо

След 12-седмичния период на двойносляпо лечение всички пациенти получават Enbrel 0,8 mg/kg (до 50 mg) веднъж седмично допълнително за още 24 седмици. Отговорите, наблюдавани в открития период, са подобни на наблюдаваните в двойнослепия период.

По време на период на рандомизирано отнемане значително повече пациенти, повторно рандомизирани на плацебо, претърпяват рецидив на заболяването (загуба на PASI 75 отговора) в сравнение с пациенти, повторно рандомизирани на Enbrel. При продължаване на терапията отговорите се запазват до максимум 48 седмици.

Дългосрочната безопасност и ефективност на Enbrel 0,8 mg/kg (до 50 mg) веднъж седмично са оценени в отворено разширено проучване със 181 педиатрични пациенти с плакатен псориазис в продължение на 2 години след 48-та седмица, дискутирана по-горе. Дългосрочният опит с Enbrel обикновено е сравним с оригиналното 48-седмично проучване и не предоставя нови данни за безопасност.

5.2 Фармакокинетични свойства

Стойностите на етанерцепт в серума са определяни чрез метода Ензимно-свързан имуносорбентен тест (ELISA), който може да открива реагиращите с ELISA продукти на разпад, както и изходното съединение.

Абсорбция

Етанерцепт се абсорбира бавно от мястото на подкожната инжекция, като достига максимална концентрация приблизително 48 часа след еднократна доза. Абсолютната бионаличност е 76%. При двукратно седмично прилагане се очаква стационарните концентрации да са приблизително два пъти над наблюдаваните след единични дози. След еднократна подкожна доза от 25 mg Enbrel средната максимална серумна концентрация, наблюдавана при здрави доброволци, е $1,65 \pm 0,66 \mu\text{g/ml}$ и площта под кривата е $235 \pm 96,6 \mu\text{g}\cdot\text{hr/ml}$.

Профилите на средните серумни концентрации в стационарно състояние при лекувани пациенти с РА са C_{max} 2,4 mg/l, спрямо 2,6 mg/l, C_{min} 1,2 mg/l, спрямо 1,4 mg/l и парциална AUC 297 mgh/l, спрямо 316 mgh/l, съответно за 50 mg Enbrel веднъж седмично (n=21), спрямо 25 mg Enbrel два пъти седмично (n=16). При едно открито кръстосано проучване с еднократна доза и два вида лечение при здрави доброволци, етанерцепт, прилаган като еднократна инжекция от 50 mg/ml, се оказва биоеквивалентен на две едновременно приложени инжекции по 25 mg/ml.

При един популационен фармакокинетичен анализ при пациенти с анкилозиращ спондилит AUC на етанерцепт в стационарно състояние са съответно $466 \mu\text{g}\cdot\text{hr/ml}$ и $474 \mu\text{g}\cdot\text{hr/ml}$ за 50 mg Enbrel веднъж седмично (N = 154) и 25 mg два пъти седмично (N = 148).

Разпределение

Необходима е биекспоненциална крива, за да се опише кривата на концентрацията на етанерцепт във времето. Централният обем на разпределение на етанерцепт е 7,6 l, докато обемът на разпределение в стационарно състояние е 10,4 l.

Елиминиране

Етанерцепт се очиства бавно от организма. Полуживотът е дълъг, приблизително 70 часа. Клирънсът е приблизително 0,066 l/час при пациентите с ревматоиден артрит, който е малко по-нисък от обема от 0,11 l/час, наблюдаван при здрави доброволци. Освен това фармакокинетиката на Enbrel при пациенти с ревматоиден артрит, анкилозиращ спондилит и плакатен псориазис е сходна.

Липсва явна фармакокинетична разлика между мъже и жени.

Линейност

Пропорционалността на дозата не е оценявана официално, но няма привидно насищане на клирънса в дозовия диапазон.

Специални популации

Бъбречно увреждане

Въпреки че има елиминиране на радиоактивността в урината след прилагане на радиомаркиран етанерцепт на пациенти и доброволци, не се наблюдават повишени концентрации на етанерцепт при пациенти с остра бъбречна недостатъчност. Наличието на бъбречно увреждане не трябва да налага промяна в дозировката.

Чернодробно увреждане

Не се наблюдават повишени концентрации на етанерцепт при пациенти с остра чернодробна недостатъчност. Наличието на чернодробно увреждане не трябва да налага промяна в дозировката.

Старческа възраст

Влиянието на напредналата възраст е изследвано при популационния фармакокинетичен анализ на серумните концентрации на етанерцепт. Изчисленията на клирънса и обема при пациенти на възраст от 65 до 87 години са сходни с изчисленията за пациенти под 65-годишна възраст.

Педиатрична популация

Педиатрични пациенти с ювенилен идиопатичен артрит

При едно проучване при протичащ като полиартикуларен ювенилен идиопатичен артрит с Enbrel на 69 пациенти (на възраст от 4 до 17 години) са прилагани 0,4 mg Enbrel/kg два пъти седмично за три месеца. Профилите на серумните концентрации са сходни с тези, наблюдавани при възрастни пациенти с ревматоиден артрит. Най-малките деца (4-годишна възраст) имат понижен клирънс (повишен клирънс, при преизчисляване спрямо теглото) в сравнение с по-големите деца (12-годишна възраст) и възрастни. Симулация на прилагането предполага, че докато по-големите деца (10-17-годишна възраст) ще имат серумни нива, близки до тези, наблюдавани при възрастни, то по-малките деца ще имат явно по-ниски нива.

Педиатрични пациенти с плакатен псориазис

На пациенти с плакатен псориазис в детска възраст (на възраст от 4 до 17 години) се прилага 0,8 mg/kg (до максимална доза от 50 mg седмично) етанерцепт веднъж седмично за максимум 48 седмици. Средните серумни най-ниски концентрации при стационарно състояние са в диапазона от 1,6 до 2,1 mcg/ml на 12-ата, 24-тата и 48-ата седмица. Тези средни концентрации при пациенти с плакатен псориазис в детска възраст са подобни на концентрациите,

наблюдавани при пациенти с ювенилен идиопатичен артрит (лекувани с 0,4 mg/kg етанерцепт два пъти седмично до максимална доза от 50 mg седмично). Тези средни концентрации са подобни на наблюдаваните при възрастни пациенти с плакетен псориазис, лекувани с 25 mg етанерцепт два пъти седмично.

5.3 Предклинични данни за безопасност

При токсикологичните проучвания с Enbrel не се наблюдава никаква лимитираща дозата токсичност или токсичност към прицелен орган. Счита се, че Enbrel не е генотоксичен според набор от *in vitro* и *in vivo* проучвания. С Enbrel не са провеждани проучвания за карциногенност и стандартни оценки за фертилитет и постнатална токсичност поради развитие на неутрализиращи антитела при гризачи.

Enbrel не води до леталитет или забележими признаци на токсичност при мишки и плъхове след еднократна подкожна доза от 2000 mg/kg или еднократна интравенозна доза от 1000 mg/kg. Enbrel не показва лимитираща дозата токсичност или токсичност към прицелен орган при маймуни *Suonomolgus* след подкожно приложение два пъти седмично за 4 или 26 последователни седмици в доза (15 mg/kg), която води до серумни концентрации на лекарството, изчислени въз основа на AUC, които са 27 пъти по-високи от тези, получени при хора при препоръчаната доза от 25 mg.

6. ФАРМАЦЕВТИЧНИ ДАННИ

6.1 Списък на помощните вещества

Прах

Манитол (E421)

Захароза

Трометамол

6.2 Несъвместимости

При липса на проучвания за несъвместимости този лекарствен продукт не трябва да се смесва с други лекарствени продукти.

6.3 Срок на годност

4 години

Доказана е химична и физична стабилност в периода на използване за 6 часа при температура до 25°C след разтваряне. От микробиологична гледна точка разтвореният лекарствен продукт трябва да се използва незабавно. Ако не се използва веднага, периодът на използване и условията за съхранение преди употреба са отговорност на потребителя и обикновено не трябва да са повече от 6 часа при температура до 25°C, освен ако разтварянето е извършено при контролирани и валидирани антисептични условия.

6.4 Специални условия на съхранение

Да се съхранява в хладилник (2°C – 8°C). Да не се замразява.

Enbrel може да се съхранява при максимална температура до 25°C за еднократен период до четири седмици; след това той не трябва да се поставя отново в хладилник. Enbrel трябва да се изхвърли, ако не се използва в рамките на четири седмици след изваждане от хладилника.

За условията на съхранение на реконституирания лекарствен продукт вижте точка 6.3.

6.5 Вид и съдържание на опаковката

Флакони от безцветно стъкло (2 ml, стъкло тип I) с гумени запушалки, алуминиеви обкатки и отчупващи се пластмасови капачета. Картонените опаковки съдържат 4 флакона Enbrel и 8 тампона, напоени със спирт.

6.6 Специални предпазни мерки при изхвърляне и работа

Указания за употреба и работа

Преди употреба Enbrel се разтваря с 1 ml вода за инжекции и се прилага чрез подкожна инжекция. Enbrel не съдържа антибактериални консерванти и затова разтворите, приготвени с вода за инжекции, трябва да се прилагат колкото се може по-скоро и в рамките на 6 часа след разтварянето. Разтворът трябва да е бистър и безцветен до бледожълт или бледокафяв, без бучици, люспички или частици. Във флакона може да остане известно количество бяла пяна – това е нормално. Enbrel не трябва да се използва, ако целият прах във флакона не се разтвори до 10 минути. В такъв случай започнете отново с друг флакон.

Подробни указания за приготвянето и приложението на разтворения флакон с Enbrel са дадени в листовката, точка 7 „Указания за употреба”.

Неизползваният лекарствен продукт или отпадъчните материали от него трябва да се изхвърлят в съответствие с местните изисквания.

7. ПРИТЕЖАТЕЛ НА РАЗРЕШЕНИЕТО ЗА УПОТРЕБА

Pfizer Europe MA EEIG
Boulevard de la Plaine 17
1050 Bruxelles
Белгия

8. НОМЕР(А) НА РАЗРЕШЕНИЕТО ЗА УПОТРЕБА

EU/1/99/126/002

9. ДАТА НА ПЪРВО РАЗРЕШАВАНЕ/ПОДНОВЯВАНЕ НА РАЗРЕШЕНИЕТО ЗА УПОТРЕБА

Дата на първо разрешаване: 03 февруари 2000 г.
Дата на последно подновяване: 26 ноември 2009 г.

10. ДАТА НА АКТУАЛИЗИРАНЕ НА ТЕКСТА

Подробна информация за този лекарствен продукт е предоставена на уебсайта на Европейската агенция по лекарствата <http://www.ema.europa.eu>.

1. ИМЕ НА ЛЕКАРСТВЕНИЯ ПРОДУКТ

Enbrel 25 mg прах и разтворител за инжекционен разтвор

2. КАЧЕСТВЕН И КОЛИЧЕСТВЕН СЪСТАВ

Всеки флакон съдържа 25 mg етанерцепт (etanercept).

Етанерцепт е рецептор за човешки тумор-некротизиращ фактор, р75 Fc фузионен протеин, получен чрез рекомбинантна ДНК технология в експресираща система от бозайник от яйчник на китайски хамстер (СНО).

За пълния списък на помощните вещества вижте точка 6.1.

3. ЛЕКАРСТВЕНА ФОРМА

Прах и разтворител за инжекционен разтвор (прах за инжекция)

Прахът е бял. Разтворителят е бистра, безцветна течност.

4. КЛИНИЧНИ ДАННИ

4.1 Терапевтични показания

Ревматоиден артрит

Enbrel в комбинация с метотрексат е показан за лечение на умерено тежък до тежък активен ревматоиден артрит при възрастни, когато отговорът на модифициращи болестта антиревматоидни лекарства, включително метотрексат (освен ако е противопоказан), не е достатъчен.

Enbrel може да се прилага като монотерапия в случай на непоносимост към метотрексат или когато продължителното лечение с метотрексат е неподходящо.

Enbrel е показан също при лечението на тежък, активен и прогресиращ ревматоиден артрит при възрастни, които не са лекувани преди това с метотрексат.

Доказано е, че Enbrel, самостоятелно или в комбинация с метотрексат, понижава скоростта на прогресия на увреждането на ставите, оценено чрез рентгенографско изследване, и че подобрява физическите функции.

Ювенилен идиопатичен артрит

Лечение на полиартрит (с положителен или отрицателен ревматоиден фактор) и разширен олигоартрит при деца и юноши на възраст 2 години и повече, които са имали недостатъчен отговор или са се оказали с непоносимост към метотрексат.

Лечение на псориатичен артрит при юноши на възраст 12 години и повече, които са имали недостатъчен отговор или са с доказана непоносимост към метотрексат.

Лечение на ентезит-свързан артрит при юноши на възраст 12 години и повече, които са имали недостатъчен отговор или са с доказана непоносимост към конвенционалната терапия.

Псориатичен артрит

Лечение на активен и прогресиращ псориатичен артрит при възрастни, когато отговорът към предишната модифицираща болестта антиревматична лекарствена терапия е бил недостатъчен. Доказано е, че Enbrel подобрява физическите функции при пациенти с псориатичен артрит и че намалява скоростта на прогресия на увреждането на периферните стави, оценено чрез рентгенографско изследване, при пациенти с подвидове на заболяването, изразяващи се в симетричен полиартрит.

Аксиален спондилоартрит

Анкилозиращ спондилит (АС)

Лечение на тежък активен анкилозиращ спондилит при възрастни, които са имали недостатъчен отговор към конвенционалната терапия.

Аксиален спондилоартрит без рентгенографски промени

Лечение на тежък аксиален спондилоартрит без рентгенографски промени при възрастни, с обективни признаци на възпаление, демонстрирани чрез повишен С-реактивен протеин (CRP) и/или данни от ядрено-магнитен резонанс (ЯМР), които са показали недостатъчен отговор към нестероидни противовъзпалителни средства (НСПВС).

Плакатен псориазис

Лечение на умерен до тежък плакатен псориазис при възрастни, които не са отговорили, имали са противопоказания или са с непоносимост към друг вид системна терапия, включително циклоспорин, метотрексат или псорален и UVA лъчи (PUVA) (вж. точка 5.1).

Плакатен псориазис в детска възраст

Лечението на хроничен тежък плакатен псориазис при деца и юноши на възраст от 6 години нагоре, които са неадекватно контролирани, или имат непоносимост към други системни терапии или фототерапии.

4.2 Дозировка и начин на приложение

Лечението с Enbrel трябва да се започне и да се следи от лекари специалисти по диагностика и лечение на ревматоиден артрит, ювенилен идиопатичен артрит, псориатичен артрит, анкилозиращ спондилит, аксиален спондилоартрит без рентгенографски промени, плакатен псориазис или плакатен псориазис в детска възраст. На пациентите, лекувани с Enbrel, трябва да бъде предоставена карта на пациента.

Enbrel се предлага в количество на активното вещество от 10, 25 и 50 mg.

Дозировка

Ревматоиден артрит

Препоръчваната доза е 25 mg Enbrel, прилагани два пъти седмично. В други случаи 50 mg, прилагани един път седмично, също са доказано безопасни и ефективни (вж. точка 5.1).

Псориатичен артрит, анкилозиращ спондилит и аксиален спондилоартрит без рентгенографски промени

Препоръчваната доза е 25 mg Enbrel, прилагани два пъти седмично, или 50 mg, прилагани един път седмично.

За всички посочени по-горе показания наличните данни предполагат, че клиничен отговор обикновено се постига в рамките на 12 седмици лечение. Трябва много внимателно да се

обмисли продължаване на терапията при пациент, който не се повлиява в рамките на този период.

Плакатен псориазис

Препоръчваната доза Enbrel е 25 mg, прилагани два пъти седмично, или 50 mg, прилагани веднъж седмично. Като алтернатива могат да се прилагат 50 mg два пъти седмично до 12 седмици, последвани, ако е необходимо, от доза от 25 mg два пъти седмично или 50 mg веднъж седмично. Лечението с Enbrel трябва да продължи до постигане на ремисия, за максимум 24 седмици. За някои възрастни пациенти може да е подходящо продължаване на лечението след 24 седмици (вж. точка 5.1). Лечението трябва да се спре при пациентите, които не показват никакъв отговор след 12 седмици. Ако е показано повторно лечение с Enbrel, трябва да се спазват същите насоки за продължителността на лечението. Дозата трябва да бъде 25 mg два пъти седмично или 50 mg веднъж седмично.

Специални популации

Бъбречно и чернодробно увреждане

Не се налага адаптиране на дозата.

Старческа възраст

Не се налага адаптиране на дозата. Дозировката и начинът на приложение са едни и същи за възрастни от 18-64 години.

Педиатрична популация

Безопасността и ефикасността на Enbrel при деца на възраст под 2 години не са установени. Липсват данни.

Ювенилен идиопатичен артрит

Препоръчваната доза е 0,4 mg/kg (до максимум 25 mg на доза), прилагани два пъти седмично като подкожна инжекция с интервал от 3-4 дни между дозите или 0,8 mg/kg (до максимум 50 mg на доза), прилаган веднъж седмично. Трябва да се обмисли преустановяване на лечението при пациенти, които не показват отговор след 4 месеца.

Дозовата форма с количество на активното вещество 10 mg във флакон може да бъде подходяща за приложение при деца с ювенилен идиопатичен артрит и с тегло под 25 kg.

Не са провеждани официални клинични изпитвания при деца на възраст от 2 до 3 години. Въпреки това, ограничените данни за безопасност, получени от пациентски регистър предполагат, че профилът на безопасност при деца от 2 до 3 години е подобен на този при възрастни и при деца на възраст 4 и повече години, при дози от 0,8 mg/kg седмично подкожно (вж. точка 5.1).

Като цяло няма съответна употреба на Enbrel при деца на възраст под 2 години с показание ювенилен идиопатичен артрит.

Плакатен псориазис в детска възраст (на възраст 6 и повече години)

Препоръчваната доза е 0,8 mg/kg (до максимум 50 mg на доза) веднъж седмично за максимум 24 седмици. Лечението трябва да се преустанови при пациенти, които не показват отговор след 12 седмици.

Ако е показано повторно лечение с Enbrel, трябва указания за продължителност на лечението. Дозата трябва да е 0,8 mg/kg (до максимум 50 mg на доза) веднъж седмично.

Като цяло няма съответна употреба на Enbrel при деца на възраст под 6 години при показание плакатен псориазис.

Начин на приложение

Enbrel се прилага чрез подкожна инжекция. Enbrel прах за инжекционен разтвор трябва да се разтвори в 1 ml разтворител преди употреба (вж. точка 6.6).

Подробни указания за приготвянето и приложението на разтворения флакон с Enbrel са дадени в листовката, точка 7 „Указания за употреба”. Подробни указания относно възникнали грешки в прилагането или при промени в планирането на дозите, включително при пропуснати дози, са дадени в точка 3 на листовката.

4.3 Противопоказания

Свръхчувствителност към активното вещество или към някое от помощните вещества, изброени в точка 6.1.

Сепсис или риск от сепсис.

Лечение с Enbrel не трябва да се започва при пациенти с активни инфекции, включително хронични или локализирани инфекции.

4.4 Специални предупреждения и предпазни мерки при употреба

За да се подобри проследимостта на биологичните лекарствени продукти, името и партидният номер на приложения продукт трябва ясно да се записват (или посочат) в картоната на пациента.

Инфекции

Пациентите трябва да бъдат оценявани за инфекции преди, по време на и след лечението с Enbrel, като се има предвид, че средният елиминационен полуживот на етанерцепт е приблизително 70 часа (диапазон 7 до 300 часа).

При употреба на Enbrel се съобщава за сериозни инфекции, сепсис, туберкулоза и опортюнистични инфекции, включително инвазивни гъбични инфекции, листериоза и легионелоза (вж. точка 4.8). Тези инфекции се дължат на бактерии, микобактерии, гъбички, вируси и паразити (включително протозоа). В някои случаи определени гъбични и други опортюнистични инфекции не са били разпознати, което е довело до забавяне на подходящото лечение и понякога до смърт. При оценяване на пациентите за инфекции трябва да се има предвид риска на пациента за съветни опортюнистични инфекции (напр. експозиция на ендемични микози)

Пациентите, които развиват нова инфекция, докато са на лечение с Enbrel, трябва да се наблюдават внимателно. Приложението на Enbrel трябва да се спре, ако пациентът развие сериозна инфекция. Безопасността и ефикасността на Enbrel при пациенти с хронични инфекции не са оценявани. Лекарите трябва да подхождат внимателно, когато разглеждат употребата на Enbrel при пациенти с анамнеза за рецидивиращи или хронични инфекции или със съпътстващи заболявания, които могат да предразположат пациентите към инфекции като напреднал или лошо контролиран диабет.

Туберкулоза

При пациенти, лекувани с Enbrel, се съобщават случаи на активна туберкулоза, включително милиарна туберкулоза и туберкулоза с извънбелодробна локализация.

Преди започване на лечението с Enbrel всички пациенти трябва да бъдат изследвани както за активна, така и за неактивна („латентна”) туберкулоза. Изследването трябва да включва обстойна анамнеза с лична анамнеза за туберкулоза или възможни предхождащи контакти с туберкулоза и минала и/или настояща имуносупресивна терапия. Трябва да се извършат съответните

скринингови изследвания, т.е. кожен тест с туберкулин и рентгенография на гръдния кош, на всички пациенти (може да се прилагат местните препоръки). Препоръчва се провеждането на тези тестове да се записва в картата на пациента. Напомня се на предписващите за риск от фалшиво-отрицателни резултати при кожен туберкулинов тест, особено при тежко болни или имунокомпрометирани пациенти.

Ако се установи активна туберкулоза, не трябва да се започва лечение с Enbrel. При установяване на неактивна („латентна“) туберкулоза, преди започване на лечението с Enbrel, трябва да се започне лечение за латентна туберкулоза с противотуберкулозни средства, в съответствие с местните препоръки. При това положение трябва много внимателно да се прецени съотношението полза/риск от лечение с Enbrel.

Всички пациенти трябва да бъдат инструктирани да потърсят медицинска помощ при наличие на признаци/симптоми (напр. продължителна кашлица, отслабване/загуба на тегло, субфебрилитет), които настъпват по време на или след лечение с Enbrel и предполагат наличие на туберкулозна инфекция.

Реактивация на хепатит В

При пациенти, вече инфектирани с вируса на хепатит В (HBV) и лекувани едновременно с TNF-антагонисти, в т. ч. Enbrel, се съобщава за реактивиране на хепатит В. Това включва съобщения за реактивиране на хепатит В при пациенти, които са били анти-HBc положителни, но HBsAg отрицателни. Преди започване на лечение с Enbrel пациентите трябва да бъдат изследвани за наличие на инфекция с HBV. Пациенти, които се окажат положителни за инфекция с HBV, трябва да бъдат консултирани от лекар с опит в лечението на хепатит В. Необходимо е повишено внимание, когато се прилага Enbrel при пациенти, вече инфектирани с HBV. Такива пациенти трябва да се проследяват за признаци и симптоми на активна HBV инфекция в хода на лечението и в продължение на няколко седмици след прекратяването му. Не са налични съответни данни от едновременно лечение с противовирусни препарати и TNF-антагонисти при пациенти, инфектирани с HBV. При пациенти, които развият инфекция с HBV, приложението на Enbrel трябва да бъде спряно и да се започне ефективна противовирусна терапия с подходящо поддържащо лечение.

Влошаване на хепатит С

Има съобщения за влошаване на хепатит С при пациенти, получаващи Enbrel. Enbrel трябва да се прилага внимателно при пациенти с анамнеза за хепатит С.

Съпътстващо лечение с анакинра

Съвместното приложение на Enbrel и анакинра е свързано с повишен риск от сериозни инфекции и неутропения в сравнение само с Enbrel. Тази комбинация не показва повишена клинична полза. Ето защо комбинираната употреба на Enbrel и анакинра не се препоръчва (вж. точки 4.5 и 4.8).

Съпътстващо лечение с абатацепт

При клинични проучвания съпътстващото лечение с Enbrel и абатацепт води до увеличена честота на сериозни нежелани реакции. Тази комбинация не е показала повишена клинична полза; употребата ѝ не се препоръчва (вж. точка 4.5).

Алергични реакции

Често се съобщават алергични реакции, свързани с приложението на Enbrel. Алергичните реакции включват ангиоедем и уртикария. Възникват и сериозни реакции. Ако възникне сериозна алергична или анафилактична реакция, лечението с Enbrel трябва незабавно да се спре и да се започне подходяща терапия.

Гумената капачка (запушалка) на спринцовката с разреждателя съдържа латекс (сух естествен каучук), който може да причини реакции на свръхчувствителност, когато с него работят или когато Enbrel се прилага на хора с известна или възможна чувствителност към латекс.

Имуносупресия

Съществува възможност TNF-антагонистите, включително Enbrel, да повлияят защитата на гостоприемника срещу инфекции и малигнени заболявания, тъй като TNF медира възпалението и модулира клетъчните имунни отговори. При едно проучване при 49 възрастни пациенти с ревматоиден артрит, лекувани с Enbrel, липсват доказателства за потискане на свръхчувствителността от забавен тип, потискане на нивата на имуноглобулините или промяна в броя на популациите на ефекторните клетки.

Двама пациенти с ювенилен идиопатичен артрит развиват варицелна инфекция и признаци и симптоми на асептичен менингит, който отшумява без последствия. Пациентите със значителна експозиция на вируса на варицелата трябва временно да спрат терапията с Enbrel и да се помисли за профилактичното им лечение с имуноглобулин срещу варицела зостер.

Не са оценявани безопасността и ефикасността на Enbrel при пациенти с имуносупресия.

Злокачествени и лимфопрролиферативни заболявания

Солидни тумори и злокачествени кръвни заболявания (с изключение на рак на кожата)

В постмаркетинговия период също са получени съобщения за различни злокачествени заболявания (включително карцином на гърдата и белия дроб и лимфом) (вж. точка 4.8).

При контролираните части на клинични проучвания на TNF-антагонистите се наблюдават повече случаи на лимфом при пациентите, получаващи TNF-антагонист, в сравнение с контролните пациенти. Честотата обаче е ниска и периодът на проследяване на пациентите на плацебо е по-къс отколкото за пациентите, получаващи терапия с TNF-антагонист. От постмаркетинговия опит се съобщават случаи на левкемия при пациенти, лекувани с TNF-антагонисти. Съществува повишен фонов риск от лимфом и левкемия при пациенти с ревматоиден артрит с продължително, високоактивно, възпалително заболяване, което усложнява оценката на риска.

Въз основа на настоящите познания не може да се изключи евентуален риск от развитие на лимфоми, левкемия или други хематопоеични злокачествени заболявания или злокачествени солидни тумори при пациенти, лекувани с TNF-антагонист. Трябва да се подхожда с повишено внимание, когато се разглежда терапия с TNF-антагонисти при пациенти с анамнеза за злокачествени заболявания или когато се обсъжда продължаващо лечение при пациенти, които развиват злокачествено заболяване.

От постмаркетинговия опит се съобщава за злокачествени заболявания, някои от които с фатален изход, при деца, юноши и млади хора (до 22-годишна възраст), лекувани с TNF-антагонисти (започване на терапията \leq 18-годишна възраст), включително с Enbrel. Приблизително половината от случаите са лимфоми. Останалите случаи представляват различни злокачествени заболявания и включват редки злокачествени заболявания, обичайно свързани с имуносупресия. Не може да се изключи риск от развитие на злокачествени заболявания при деца и юноши, лекувани с TNF-антагонисти.

Кожен рак

При пациенти, лекувани с TNF-антагонисти, в т.ч. Enbrel, се съобщава за меланомен и немеланомен кожен рак (NMSC). В постмаркетинговия период много рядко при пациенти, лекувани с Enbrel, се съобщава за Меркел-клетъчен карцином. Препоръчват се периодични дерматологични прегледи на всички пациенти, особено за онези с рискови фактори за кожен рак.

Комбинирането на резултатите от контролираните клинични проучвания показва, че повечето случаи на NMSC се наблюдават при пациенти, получаващи Enbrel, особено при тези с псориазис, в сравнение с контролната група пациенти.

Ваксинации

Не трябва да се прилагат живи ваксини заедно с Enbrel. Липсват налични данни за вторично предаване на инфекцията от живите ваксини при пациенти, получаващи Enbrel. При едно двойносляпо, плацебо-контролирано, рандомизирано клинично проучване при възрастни пациенти с псориатичен артрит 184 пациенти получават също поливалентна пневмококова полизахаридна ваксина на седмица 4. При това проучване повечето пациенти с псориатичен артрит, получаващи Enbrel, са в състояние да изградят ефективен В-клетъчен имуен отговор към пневмоковата полизахаридна ваксина, но титрите като цяло са умерено по-ниски и по-малко пациенти имат двукратно повишение на титрите в сравнение с пациентите, които не получават Enbrel. Клиничната значимост на това е неизвестна.

Образуване на автоантитела

Лечението с Enbrel може да доведе до образуването на автоимунни антитела (вж. точка 4.8).

Хематологични реакции

При пациентите, лекувани с Enbrel, се съобщават редки случаи на панцитопения и много редки случаи на апластична анемия, някои с фатален изход. Трябва да се подхожда внимателно при пациентите, лекувани с Enbrel, които имат предхождаща анамнеза за кръвни заболявания. Всички пациенти и родители/болногледачи трябва да бъдат посъветвани, че ако пациентът развие признаци и симптоми, предполагащи кръвни заболявания или инфекции (напр. персистиращ фебрилитет, възпалено гърло, поява на синини, кръвоизлив, бледност), докато е на Enbrel, те трябва да потърсят незабавна медицинска консултация. Такива пациенти трябва бързо да се изследват, включително пълна кръвна картина. Ако кръвните заболявания се потвърдят, Enbrel трябва да се спре.

Неврологични нарушения

Съществуват редки съобщения за демиелинизиращи заболявания на ЦНС при пациенти, лекувани с Enbrel (вж. точка 4.8). Освен това има редки съобщения за периферни демиелинизиращи полиневропатии (включително синдром на Guillain-Barré, хронична възпалителна демиелинизираща полиневропатия, демиелинизираща полиневропатия и мултифокална моторна невропатия). Въпреки че не са провеждани клинични проучвания, които да оценяват лечението с Enbrel при пациенти с множествена склероза, клиничните проучвания на други TNF антагонисти при пациенти с множествена склероза показват повишение на активността на заболяването. Препоръчва се внимателна оценка на съотношението риск/полза, включително неврологична оценка, когато се предписва Enbrel на пациенти с предшестващо или новопоявило се демиелинизиращо заболяване или на тези, за които се приема, че имат повишен риск от развитие на демиелинизиращо заболяване.

Комбинирана терапия

При едно контролирано клинично проучване с продължителност от две години при пациенти с ревматоиден артрит комбинацията от Enbrel и метотрексат не води до неочаквани находки по отношение на безопасността и профилът на безопасност на Enbrel, когато се прилага в комбинация с метотрексат, е сходен с профилите, които се съобщават от проучвания с Enbrel и метотрексат самостоятелно. В ход са дългосрочни проучвания за оценка на безопасността на комбинацията. Не е установена дългосрочната безопасност на Enbrel в комбинация с други модифициращи болестта антиревматоидни средства (МБАРС).

Не е проучвана употребата на Enbrel в комбинация с други видове системна терапия или фототерапия за лечение на псориазис.

Бъбречно и чернодробно увреждане

Въз основа на фармакокинетичните данни (вж. точка 5.2) не е необходимо адаптиране на дозата при пациенти с бъбречно или чернодробно увреждане. Клиничният опит с такива пациенти е ограничен.

Застойна сърдечна недостатъчност (Сърдечна недостатъчност, застойна)

Лекарите трябва да подхождат предпазливо, когато използват Enbrel при пациенти, които имат застойна сърдечна недостатъчност (ЗСН). Има постмаркетингови съобщения за влошаване на ЗСН със или без конкретни провокиращи фактори при пациенти, приемащи Enbrel. Получени са и редки (< 0,1%) съобщения за новопоявила се ЗСН, включително ЗСН при пациенти без известно предшестващо сърдечно-съдово заболяване. Някои от тези пациенти са били на възраст под 50 години. Две големи клинични проучвания, оценяващи употребата на Enbrel при лечението на ЗСН, са приключили преждевременно поради липсата на ефикасност. Въпреки че не са окончателни, данните от едно от тези проучвания предполагат евентуална тенденция към влошаване на ЗСН при пациентите, разпределени за лечение с Enbrel.

Алкохолен хепатит

При фаза II на рандомизирано, плацебо-контролирано проучване при 48 хоспитализирани пациенти, лекувани с Enbrel или плацебо за умерено тежък до тежък хепатит, Enbrel не е ефикасен, а смъртността при пациентите, лекувани с Enbrel е значимо по-висока след 6 месеца. Следователно, Enbrel не трябва да се използва за лечение на пациенти с алкохолен хепатит. Лекарите трябва да подхождат предпазливо, когато използват Enbrel при пациенти, които страдат също от умерено тежък до тежък алкохолен хепатит.

Грануломатоза на Wegener

Едно плацебо-контролирано проучване, при което 89 възрастни пациенти са лекувани с Enbrel в допълнение към стандартната терапия (включваща циклофосфамид или метотрексат и глюкокортикоиди) за средна продължителност от 25 месеца, не показва, че Enbrel е ефективно лечение за грануломатозата на Wegener. Честотата на различните видове нежезни злокачествени заболявания е значително по-висока при пациентите, лекувани с Enbrel, отколкото в контролната група. Enbrel не се препоръчва за лечение на грануломатозата на Wegener.

Хипогликемия при пациенти, лекувани за диабет

Има съобщения за хипогликемия след започване на лечение с Enbrel при пациенти, получаващи лечение за диабет, което налага намаляване на противодиабетните лекарства при някои от тези пациенти.

Специални популации

Старческа възраст

При фаза III проучвания при ревматоиден артрит, псориазисен артрит и анкилозиращ спондилит при пациенти на 65 или повече години, които са получавали Enbrel като цяло не са наблюдавани различия в нежеланите събития, сериозните нежелани събития и сериозните инфекции, в сравнение с по-младите пациенти. Трябва обаче да се подхожда внимателно при лечение на пациенти в старческа възраст и да се обръща особено внимание по отношение на възникването на инфекции.

Педиатрична популация

Ваксинации

Препоръчва се педиатричните пациенти, ако е възможно, да получат всички имунизации съгласно настоящите имунизационни насоки преди започване на лечение с Enbrel (вж. по-горе Ваксинации).

4.5 Взаимодействие с други лекарствени продукти и други форми на взаимодействие

Съпътстващо лечение с анакинра

При възрастни пациенти, лекувани с Enbrel и анакинра, се наблюдава по-висока честота на сериозните инфекции в сравнение с пациентите, лекувани или само с Enbrel, или само с анакинра (анамнестични данни).

Освен това при едно двойносляпо плацебо-контролирано проучване при възрастни пациенти, получаващи базово метотрексат, при пациентите, лекувани с Enbrel и анакинра, се наблюдава по-висока честота на сериозните инфекции (7%) и неутропения отколкото при пациентите, лекувани с Enbrel (вж. точки 4.4 и 4.8). Комбинацията от Enbrel и анакинра не показва повишена клинична полза и затова не се препоръчва.

Съпътстващо лечение с абатацепт

При клинични проучвания съпътстващото лечение с Enbrel и абатацепт води до увеличена честота на сериозни нежелани реакции. Тази комбинация не е показала повишена клинична полза; употребата ѝ не се препоръчва (вж. точка 4.4).

Съпътстващо лечение със сулфасалазин

При едно клинично проучване при възрастни пациенти, които са получавали установени дози сулфасалазин, към които се добавя Enbrel, пациентите в групата на комбинирана терапия получават статистически значимо понижение на средния брой левкоцити в сравнение с групите, лекувани с Enbrel или сулфасалазин самостоятелно. Клиничното значение на това взаимодействие не е известно. Лекарите трябва да подхождат с повишено внимание, когато обмислят комбинирана терапия със сулфасалазин.

Липса на взаимодействия

При клиничните проучвания не са наблюдавани взаимодействия, когато Enbrel се прилага с глюкокортикостероиди, салицилати (с изключение на сулфасалазин), нестероидни противовъзпалителни средства (НСПВС), аналгетици или метотрексат. Вижте точка 4.4 за съвет за ваксинацията.

Не са наблюдавани клинично значими фармакокинетични взаимодействия с други лекарства в проучвания с метотрексат, дигоксин или варфарин.

4.6 Фертилитет, бременност и кърмене

Жени с детероден потенциал

Жените с детероден потенциал трябва да обмислят използването на подходяща контрацепция, за да избегнат забременяване по време на терапията с Enbrel и в рамките на 3 седмици след прекратяване на терапията.

Бременност

Проучванията за токсичност върху развитието, проведени при плъхове и зайци, не показват никакви доказателства за увреждане на фетуса или новородените плъхчета поради етанерцепт. Ефектите на етанерцепт върху изходите от бременността са изследвани в две наблюдателни кохортни проучвания. В едно наблюдателно проучване, сравняващо бременност с експозиция на етанерцепт (n=370) през първия триместър, с бременност без експозиция на етанерцепт или други TNF-антагонисти (n=164) (коригирано съотношение на шансовете 2,4; 95% CI: 1,0–5,5), е установена по-висока честота на тежките вродени дефекти. Типовете тежки вродени дефекти са съответствали на най-често съобщаваните в общата популация и не е установен конкретен модел на аномалиите. Не се наблюдава промяна в честотата на спонтанни аборти, мъртво раждане или леки малформации. В друго наблюдателно проучване – мултинационално проучване по регистър, сравняващо риска от нежелан изход от бременността при жени с експозиция на етанерцепт през първите 90 дни на бременността (n=425) с този при жени с експозиция на небиологични лекарства (n=3 497), не се наблюдава повишен риск от тежки вродени дефекти (некоригирано съотношение на шансовете [OR] = 1,22; 95% CI: 0,79–1,90; коригирано OR = 0,96; 95% CI: 0,58–1,60, след корекция за държава, заболяване на майката, паритет, възраст на майката и тютюнопушене през ранната бременност). В това проучване също така не се наблюдава повишен риск от леки вродени дефекти, преждевременно раждане, мъртво раждане или инфекции през първата година от живота при кърмачета, родени от жени с експозиция на етанерцепт по време на бременността. Enbrel трябва да се използва по време на бременност само при категорична необходимост.

Етанерцепт преминава през плацентата и се открива в серума на кърмачета, чиито майки са лекувани с Enbrel по време на бременността. Клиничното значение на този факт не е известно, обаче кърмачетата може да са изложени на повишен риск от инфекция. Обикновено не се препоръчва прилагането на живи ваксини на кърмачета до 16 седмици след последната доза Enbrel на майката.

Кърмене

При лактиращи плъхове след подкожно приложение етанерцепт се екскретира в кърмата и се открива в серума на малките плъхчета. Ограничена информация от публикуваната литература сочи, че етанерцепт се открива в ниски нива в кърмата при хора. Може да се обмисли употребата на етанерцепт по време на кърмене, като се вземат предвид ползата от кърменето за детето и ползата от терапията за жената.

Независимо че се очаква системната експозиция на кърмачето да бъде ниска, тъй като етанерцепт се разгражда значително в стомашно-чревния тракт, наличните данни относно системната експозиция на кърмачето са ограничени. Следователно приложението на живи ваксини (напр. БЦЖ) на кърмачето, когато майката получава етанерцепт, може да се обмисли 16 седмици след спиране на кърменето (или на по-ранен етап, ако серумните нива на етанерцепт при кърмачето са неустановими).

Фертилитет

Липсват предклинични данни за пери- и постнаталната токсичност на етанерцепт и за ефектите на етанерцепт върху фертилитета и общите репродуктивни възможности.

4.7 Ефекти върху способността за шофиране и работа с машини

Enbrel не повлиява или повлиява пренебрежимо способността за шофиране и работа с машини.

4.8 Нежелани лекарствени реакции

Обобщение на профила на безопасност

Най-често съобщаваните нежелани реакции са реакции на мястото на приложение (като болка, подуване, сърбеж, зачервяване и кървене от мястото на инжектиране), инфекции (като инфекции на горните дихателни пътища, бронхит, инфекции на пикочния мехур и инфекции на кожата), главоболие, алергични реакции, образуване на автоантитела, сърбеж и втрисане.

Сериозни нежелани реакции също са съобщавани за Enbrel. TNF-антагонисти, като Enbrel, повлияват имунната система и тяхната употреба може да засегне защитните механизми на организма срещу инфекция и рак. Сериозните инфекции засягат по-малко от 1 на 100 пациенти, лекувани с Enbrel. Съобщенията включват фатални и животозастрашаващи инфекции и сепсис. При употребата на Enbrel са съобщавани също различни случаи на малигнени заболявания, включително рак на гърдата, белия дроб, кожата и лимфните възли (лимфом).

Съобщавани са също сериозни хематологични, неврологични и автоимунни реакции. Те включват редки съобщения за панцитопения и много редки съобщения за апластична анемия. Случаи на централна и периферна демиелинизация са наблюдавани рядко и респективно много рядко при приложение на Enbrel. Има редки съобщения за лупус, състояния, свързани с лупус и васкулит.

Табличен списък на нежеланите реакции

Следният списък от нежелани реакции се основава на опита от клиничните проучвания и на постмаркетинговия опит.

За всяка система от органи нежеланите реакции са изброени под означения за честота (брой пациенти, за които се очаква да получат реакцията), като се използват следните категории: много чести ($\geq 1/10$); чести ($\geq 1/100$ до $< 1/10$); нечести ($\geq 1/1000$ до $< 1/100$); редки ($\geq 1/10\ 000$ до $< 1/1000$); много редки ($< 1/10\ 000$); с неизвестна честота (от наличните данни не може да бъде направена оценка).

Системо- органен клас	Много Чести ≥ 1/10	Чести ≥ 1/100 до < 1/10	Нечести ≥ 1/1 000 до < 1/100	Редки ≥ 1/10 000 до < 1/1 000	Много редки < 1/10 000	С неизвестн а честота (от наличнит е данни не може да бъде направен а оценка)
Инфекции и инфекстации	Инфекция (включително инфекция на горните дихателни пътища, bronхит, цистит, кожна инфекция)*		Сериозни инфекции (включително пневмония, целулит, бактериален артрит, сепсис и паразитна инфекция)*	Туберкулоза, опортюнистична инфекция (включително инвазивни гъбични, протозойни, бактериални, атипични микобактериални, вирусни инфекции и <i>Legionella</i>)*		Реактивир ане на хепатит В, <i>listeria</i>
Неоплазми – доброкачествени, злокачествени и неопределени (включително кисти и полипи)			Немеланомен кожен рак* (вж. точка 4.4)	Злокачествен меланом (вж. точка 4.4), лимфом, левкемия		Меркел- клетъчен карцином (вж. точка 4.4), сарком на Kaposi
Нарушения на кръвта и лимфната система			Тромбоцитопения, анемия, левкопения, неутропения	Панцитопения* я*	Апластична анемия*	Хемофаго цитна лимфохи стицитоза (синдром на активиран е на макрофаги те)*
Нарушения на имунната система		Алергични реакции (вж. Нарушения на кожата и подкожната тъкан), образуване на автоантитела *	Васкулит (включително васкулит, позитивен за антитела срещу неутрофилите в цитоплазмата)	Сериозни алергични/ан афилактични реакции (включително ангиоедем, bronхоспазъм , саркоидоза)		Влошаване на симптомит е на дерматоми озит
Нарушения на нервната система	Главобол ие			Демиелинизи раци процеси на ЦНС, предполагащ и множествена склероза или локализиран демиелинизи раци		

Системо- органичен клас	Много Чести ≥ 1/10	Чести ≥ 1/100 до < 1/10	Нечести ≥ 1/1 000 до < 1/100	Редки ≥ 1/10 000 до < 1/1 000	Много редки < 1/10 000	С неизвестн а честота (от наличнит е данни не може да бъде направен а оценка)
				състояния като неврит на зрителния нерв и трансверзален миелит (вж. точка 4.4), случаи на периферна демиелинизация, включително синдром на Guillain-Barré, хронична възпалителна демиелинизация, полиневропатия, демиелинизация, полиневропатия и мултифокална моторна невропатия (вж. точка 4.4), гърч		
Нарушения на очите			Увеит, склерит			
Сърдечни нарушения			Влошаване на сърдечна недостатъчност, застойна (вж. точка 4.4)	Новопоявила се сърдечна недостатъчност, застойна (вж. точка 4.4)		
Респираторни, гръдни и медиастинални нарушения				Интерстициална белодробна болест (включително пневмонит и белодробна фиброза)*		
Стомашно-чревни нарушения			Възпалително заболяване на червата			
Хепатобилиарни и нарушения			Повишени чернодробни ензими*	Автоимунен хепатит*		

Системо- органен клас	Много Чести ≥ 1/10	Чести ≥ 1/100 до < 1/10	Нечести ≥ 1/1 000 до < 1/100	Редки ≥ 1/10 000 до < 1/1 000	Много редки < 1/10 000	С неизвестн а честота (от наличнит е данни не може да бъде направен а оценка)
Нарушения на кожата и подкожната тъкан		Пруритус, обрив	Ангиедем, псориазис (включително новопоявил се или влошаване и пустулозен, предимно по дланите и ходилата), уртикария, псориазиформен обрив	Синдром на Stevens- Johnson, кожен васкулит (включително хиперсензити вен васкулит), еритема мултиформе, лихеноидни реакции	Токсична епидермална некролиза	
Нарушения на мускулно- скелетната система и съединителнат а тъкан				Кожен лупус еритематодес, подостър кожен лупус еритематодес, лупус- подобен синдром		
Нарушения на бъбреците и пикочните пътища						Гломерул онефрит
Общи нарушения и ефекти на мястото на приложение	Реакции на инжекци онното място (включи телно кървене, посиняв ане, еритем, сърбеж, болка, подуван е)*	Пирексия				

*вж. по-долу Описание на избрани нежелани реакции

Описание на избрани нежелани реакции

Злокачествени и лимфопрлиферативни заболявания

Наблюдавани са сто двадесет и девет (129) случаи на различни видове нови злокачествени заболявания при 4 114 пациенти с ревматоиден артрит, лекувани при клиничните проучвания с Enbrel за максимум приблизително 6 години, включително 231 пациенти, лекувани с Enbrel в комбинация с метотрексат при 2-годишното активно-контролирано проучване. Наблюдаваните честоти и заболеваемостта при тези клинични проучвания са сходни с очакваните за изследваната популация. Съобщават се общо 2 случая на злокачествени заболявания при

клиничните проучвания с продължителност от приблизително 2 години, включващи 240 лекувани с Enbrel пациенти с псориазисен артрит. При клиничните проучвания, провеждани за повече от 2 години с 351 пациенти с анкилозиращ спондилит, се съобщават 6 случая на злокачествени заболявания при лекуваните с Enbrel пациенти. В група от 2 711 пациенти с плакетен псориазис, лекувани с Enbrel в двойнослепи и открити проучвания за максимум 2,5 години, се съобщават 30 случая на злокачествени заболявания и 43 случая на немеланомен кожен рак.

В група от 7 416 пациенти, лекувани с Enbrel при клиничните проучвания с ревматоиден артрит, псориазисен артрит, анкилозиращ спондилит и псориазис, се съобщават 18 случая на лимфоми.

В постмаркетинговия период също са получени съобщения за различни злокачествени заболявания (включително карцином на гърдата и белия дроб и лимфом) (вж. точка 4.4).

Реакции на инжекционното място

В сравнение с пациентите на плацебо пациентите с ревматични заболявания, лекувани с Enbrel, имат значително по-висока честота на реакциите на инжекционното място (36% спрямо 9%). Реакциите на инжекционното място обикновено възникват през първия месец. Средната продължителност е приблизително 3 до 5 дни. За повечето реакции на инжекционното място в лечебните групи на Enbrel не се прилага никакво лечение и повечето пациенти, на които е прилагано лечение, получават препарати за локално приложение като кортикостероиди или перорални антихистаминови средства. Освен това някои пациенти развиват повторни реакции на инжекционното място, които се характеризират с кожна реакция на последното място на инжектиране заедно с едновременна поява на реакции на предишните инжекционни места. Тези реакции по правило са преходни и не се появяват повторно с лечението.

При контролираните проучвания на пациенти с плакетен псориазис приблизително 13,6% от пациентите, лекувани с Enbrel, развиват реакции на инжекционното място в сравнение с 3,4% от получавалите плацебо пациенти през първите 12 седмици от лечението.

Сериозни инфекции

При плацебо-контролираните проучвания не се наблюдава никакво повишение на честотата на сериозните инфекции (фатални, животозастрашаващи или налагащи хоспитализация или интравенозни антибиотици). Сериозни инфекции възникват при 6,3% от пациентите с ревматоиден артрит, лекувани с Enbrel за максимум 48 месеца. Те включват абсцес (на различни места), бактериемия, бронхит, бурсит, целулит, холецистит, диария, дивертикулит, ендокардит (подозиран), гастроентерит, хепатит В, херпес зостер, рани на подбедриците, инфекции на устната кухина, остеомиелит, отит, перитонит, пневмония, пиелонефрит, сепсис, септичен артрит, синусит, кожна инфекция, кожни рани, инфекция на пикочните пътища, васкулит и ранева инфекция. При 2-годишното активно-контролирано проучване, при което пациентите са лекувани или само с Enbrel, или само с метотрексат, или с Enbrel в комбинация с метотрексат, честотите на сериозните инфекции са сходни между лечебните групи. Въпреки това не може да се изключи, че комбинацията от Enbrel с метотрексат може да е свързана с повишение в честотата на инфекциите.

Няма разлики в честотите на инфекциите между пациентите, лекувани с Enbrel, и тези, лекувани с плацебо за плакетен псориазис в плацебо-контролирани изпитвания с продължителност до 24 седмици. Сериозните инфекции, получени от лекуваните с Enbrel пациенти, включват целулит, гастроентерит, пневмония, холецистит, остеомиелит, гастрит, апендицит, стрептококов фасциит, миозит, септичен шок, дивертикулит и абсцес. При двойнослепите и открити проучвания с псориазисен артрит 1 пациент съобщава за сериозна инфекция (пневмония).

По време на лечението с Enbrel се съобщават сериозни и фатални инфекции. Съобщаваните патогени включват бактерии, микобактерии (включително туберкулоза), вируси и гъби. Някои възникват в рамките на няколко седмици след започване на лечение с Enbrel при пациенти, които имат съпътстващи заболявания (напр. диабет, застойна сърдечна недостатъчност, анамнеза за

активни или хронични инфекции) в допълнение към ревматоидния им артрит (вж. точка 4.4). Лечението с Enbrel може да повиши смъртността при пациенти с установен сепсис.

Съобщава се за опортюнистични инфекции във връзка с Enbrel, включително инвазивни гъбични, паразитни (включително протозойни), вирусни (включително *herpes zoster*), бактериални (включително *Listeria* и *Legionella*) и атипични микобактериални инфекции. В група от сборни данни от клинични проучвания общата честота на опортюнистичните инфекции е 0,09% за 15 402-те пациенти, получили Enbrel. Адаптираната спрямо експозицията честота е 0,06 случая на 100 пациентогодини. От постмаркетинговия опит приблизително половината от всички съобщени случаи на опортюнистични инфекции в света са инвазивни гъбични инфекции. Най-често съобщаваните инвазивни гъбични инфекции са били причинени от *Candida*, *Pneumocystis*, *Aspergillus* и *Histoplasma*. Инвазивни гъбични инфекции са причината за повече от половината от смъртните случаи сред пациентите, развили опортюнистични инфекции. Мнозинството от съобщенията за смъртен изход са при пациенти с пневмония, причинена от *Pneumocystis*, неуточнени системни гъбични инфекции и аспергилоза (вж. точка 4.4).

Автоантитела

В различни моменти от време са изследвани за автоантитела серумни проби от възрастни пациенти. От пациентите с ревматоиден артрит, изследвани за антинуклеарни антитела (ANA), процентът на пациентите, които са позитивни за нови ANA ($\geq 1:40$), е по-висок при пациентите, лекувани с Enbrel (11%) отколкото при получаващите плацебо пациенти (5%). Процентът на пациентите, които са позитивни за нови анти-двойноверижна ДНК антитела е също по-висок при радиоимунологично определяне (15% от пациентите, лекувани с Enbrel, в сравнение с 4% от получаващите плацебо пациенти) и при определяне с *Crithidia luciliae* (3% от пациентите, лекувани с Enbrel, в сравнение с нито един от получаващите плацебо пациенти). Процентът пациенти, лекувани с Enbrel, които развиват анти-кардиолипинови антитела, е повишен по сходен начин в сравнение с пациентите, получаващи плацебо. Влиянието на дългосрочното лечение с Enbrel върху развитието на автоимунни заболявания не е известно.

Има редки съобщения за пациенти, включително пациенти положителни за ревматоиден фактор, които развиват други автоантитела заедно с лупус-подобен синдром или обриви, които са съвместими с подострия кожен лупус или дискоидния лупус по клинична картина и от биопсия.

Панцитопения и апластична анемия

Има постмаркетингови съобщения за панцитопения и апластична анемия, някои от които с фатален изход (вж. точка 4.4).

Интерстициална белодробна болест

В контролираните клинични проучвания на етанерцепт при всички показания, честотата (процент на възникване) на интерстициална белодробна болест при пациентите, получаващи етанерцепт без съпътстващ метотрексат, е 0,06% (честота „редки“). В контролираните клинични проучвания, при които се допуска едновременно лечение с етанерцепт и метотрексат, честотата (процент на възникване) на интерстициална белодробна болест е 0,47% (честота „нечести“). Има постмаркетингови съобщения за интерстициална белодробна болест (включително пневмонит и пулмонална фиброза), понякога с фатален изход.

Съпътстващо лечение с анакинра

При проучвания, когато възрастни пациенти получават съпътстващо лечение с Enbrel плюс анакинра, се наблюдава по-висока честота на сериозните инфекции в сравнение с Enbrel самостоятелно и 2% от пациентите (3/139) развиват неутропения (абсолютен брой неутрофили $< 1000/\text{mm}^3$). Докато е с неутропения един пациент развива целулит, който отшумява след хоспитализирането (вж. точки 4.4 и 4.5).

Повишени чернодробни ензими

В двойнослепите периоди на контролираните клинични проучвания на етанерцепт при всички показания, честотата (процент на възникване) на нежелани събития „повишени чернодробни ензими“ при пациентите, получаващи етанерцепт без съпътстващ метотрексат, е 0,54% (честота

„нечести“). В двойнослепите периоди на контролираните клинични проучвания, при които се допуска едновременно лечение с етанерцепт и метотрексат, честотата (процент на възникване) на нежелани събития „повишени чернодробни ензими“ е 4,18% (честота „чести“).

Автоимунен хепатит

В контролираните клинични проучвания на етанерцепт при всички показания, честотата (процент на възникване) на автоимунен хепатит при пациентите, получаващи етанерцепт без съпътстващ метотрексат, е 0,02% (честота „редки“). В контролираните клинични проучвания, при които се допуска едновременно лечение с етанерцепт и метотрексат, честотата (процент на възникване) на автоимунен хепатит е 0,24% (честота „нечести“).

Педиатрична популация

Нежелани реакции при педиатрични пациенти с ювенилен идиопатичен артрит

По правило нежеланите реакции при педиатрични пациенти с ювенилен идиопатичен артрит са сходни по честота и вид с тези, наблюдавани при възрастни пациенти. Разликите от възрастните и други специални съображения се обсъждат в следващите абзаци.

Наблюдаваните видове инфекции в клиничните проучвания при пациенти с ювенилен идиопатичен артрит на възраст от 2 до 18 години по правило са леки до умерени и съответстват на наблюдаваните често при амбулаторни групи деца. Съобщаваните тежки нежелани реакции включват варицела с признаци и симптоми на асептичен менингит, който отшумява без последствия (вж. също точка 4.4), апендицит, гастроентерит, депресия/личностно разстройство, кожни рани, езофагит/гастрит, септичен шок от група А стрептококи, захарен диабет тип I и мекотъкани и постоперативни раневи инфекции.

При едно проучване при деца с ювенилен идиопатичен артрит на възраст от 4 до 17 години 43 от 69 (62%) деца развиват инфекция, докато получават Enbrel за период от 3 месеца от проучването (част 1 - открита), а честотата и тежестта на инфекциите са сходни при 58 пациенти, завършили 12 месеца от откритото продължение на терапията. Видът и процентът на нежеланите реакции при пациенти с ювенилен идиопатичен артрит са сходни с тези, наблюдавани при проучвания с Enbrel при възрастни пациенти с ревматоиден артрит, и повечето са леки. Няколко нежелани реакции се съобщават по-често при 69 пациенти с ювенилен идиопатичен артрит, получаващи 3 месеца Enbrel, в сравнение с 349 възрастни пациенти с ревматоиден артрит. Тук се включват главоболие (19% от пациентите, 1,7 събития на пациентогодина), гадене (9%, 1,0 събитие на пациентогодина), коремни болки (19%, 0,74 събития на пациентогодина) и повръщане (13%, 0,74 събития на пациентогодина).

Има 4 съобщения за синдром на активиране на макрофагите от клинични изпитвания при ювенилен идиопатичен артрит.

Нежелани реакции при педиатрични пациенти с плакетен псориазис

В едно 48-седмично проучване при 211 деца на възраст от 4 до 17 години с плакетен псориазис в детска възраст, съобщените нежелани реакции са подобни на наблюдаваните в предишни проучвания при възрастни с плакетен псориазис.

Съобщаване на подозирани нежелани реакции

Съобщаването на подозирани нежелани реакции след разрешаване за употреба на лекарствения продукт е важно. Това позволява да продължи наблюдението на съотношението полза/риск за лекарствения продукт. От медицинските специалисти се изисква да съобщават всяка подозирана нежелана реакция чрез [национална система за съобщаване](#), посочена в [Приложение V](#).

4.9 Предозиране

Не се наблюдава никаква ограничаваща дозата токсичност по време на клиничните проучвания на пациенти с ревматоиден артрит. Най-високото оценявано дозово ниво е интравенозна

натоварваща доза от 32 mg/m², последвана от подкожни дози от 16 mg/m², прилагани два пъти седмично. Един пациент с ревматоиден артрит по грешка си е прилагал сам 62 mg Enbrel подкожно два пъти седмично за 3 седмици без да получи нежелани ефекти. Няма известен антидот за Enbrel.

5. ФАРМАКОЛОГИЧНИ СВОЙСТВА

5.1 Фармакодинамични свойства

Фармакотерапевтична група: Имуносупресори, инхибитори на тумор-некротизиращия фактор алфа (TNF- α), АТС код: L04AB01

Тумор-некротизиращият фактор (TNF) е доминиращ цитокин във възпалителния процес на ревматоидния артрит. Повишени нива на TNF се откриват също в синовиалната течност и псориатичните плаки на пациенти с псориатичен артрит и в серума и синовиалната тъкан на пациенти с анкилозиращ спондилит. При плакетен псориазис инфилтрацията от клетките на възпалението, включително Т-клетки, води до повишени нива на TNF в псориатичните лезии в сравнение с нивата в незасегнатата кожа. Етанерцепт е конкурентен инхибитор на свързването на TNF към неговите рецептори на повърхността на клетките и така инхибира биологичната активност на TNF. TNF и лимфотоксин са проинфламаторни цитокини, които се свързват с два отделни рецептора на клетъчната повърхност: 55-килодалтоновия (p55) и 75-килодалтоновия (p75) рецептори за тумор-некротизиращия фактор (TNFR). И двата TNFR в естествени условия съществуват като мембранносвързани и разтворими форми. Счита се, че разтворимите TNFR регулират биологичната активност на TNF.

TNF и лимфотоксин съществуват предимно като хомотримери, като биологичната им активност зависи от кръстосаното свързване на TNFR на клетъчната повърхност. Димерните разтворими рецептори като етанерцепт притежават по-висок афинитет за TNF от мономерните рецептори и са значително по-мощни конкурентни инхибитори на свързването на TNF към клетъчните му рецептори. Освен това използването на Fc района на имуноглобулините като фузионен елемент в конструкцията на димерен рецептор дава по-дълъг серумен полуживот.

Механизъм на действие

По-голяма част от патологичните състояния на ставите при ревматоиден артрит и анкилозиращ спондилит и на кожата при плакетен псориазис се медираат от проинфламаторни молекули, които са свързани в мрежа, контролирана от TNF. Смята се, че механизмът на действие на етанерцепт е неговото конкурентно инхибиране на свързването на TNF към TNFR от клетъчната повърхност, което предотвратява медираните от TNF клетъчни отговори, като прави TNF биологично неактивен. Етанерцепт може също да модулира биологичните отговори, контролирани от допълнителни молекули по-надолу в сигналния път (напр. цитокини, адхезионни молекули или протеинази), които се индуцират или регулират от TNF.

Клинична ефикасност и безопасност

Тази част представя данни от четири рандомизирани контролирани проучвания при възрастни с ревматоиден артрит, едно проучване при възрастни с псориатичен артрит, едно проучване при възрастни с анкилозиращ спондилит, две проучвания при възрастни с аксиален спондилоартрит без рентгенографски промени, четири проучвания при възрастни с плакетен псориазис, три проучвания при ювенилен идиопатичен артрит и едно проучване при педиатрични пациенти с плакетен псориазис.

Възрастни пациенти с ревматоиден артрит

Ефикасността на Enbrel е оценена в едно рандомизирано, двойносляпо, плацебо-контролирано проучване. Проучването оценява 234 възрастни пациенти с активен ревматоиден артрит, които са имали неуспешно лечение с поне едно, но не повече от четири от модифициращите болестта

антиревматоидни средства (МБАРС). Прилагани са дози от 10 mg или 25 mg Enbrel или плацебо подкожно два пъти седмично в продължение на 6 последователни месеца. Резултатите от това контролирано проучване се изразяват в процентно подобрене на ревматоидния артрит, като се използват критериите за отговор на Американския колеж по ревматология (American College of Rheumatology) (ACR).

Отговорите ACR 20 и 50 са по-високи при пациентите, лекувани с Enbrel, на 3-я и 6-я месец, отколкото при пациентите, получавали плацебо (ACR 20: Enbrel 62% и 59%, плацебо 23% и 11% съответно на 3-я и 6-я месец; ACR 50: Enbrel 41% и 40%, плацебо 8% и 5% съответно на 3 я и 6-я месец; $p < 0,01$ Enbrel спрямо плацебо във всички времеви моменти както за ACR 20, така и ACR 50 отговора).

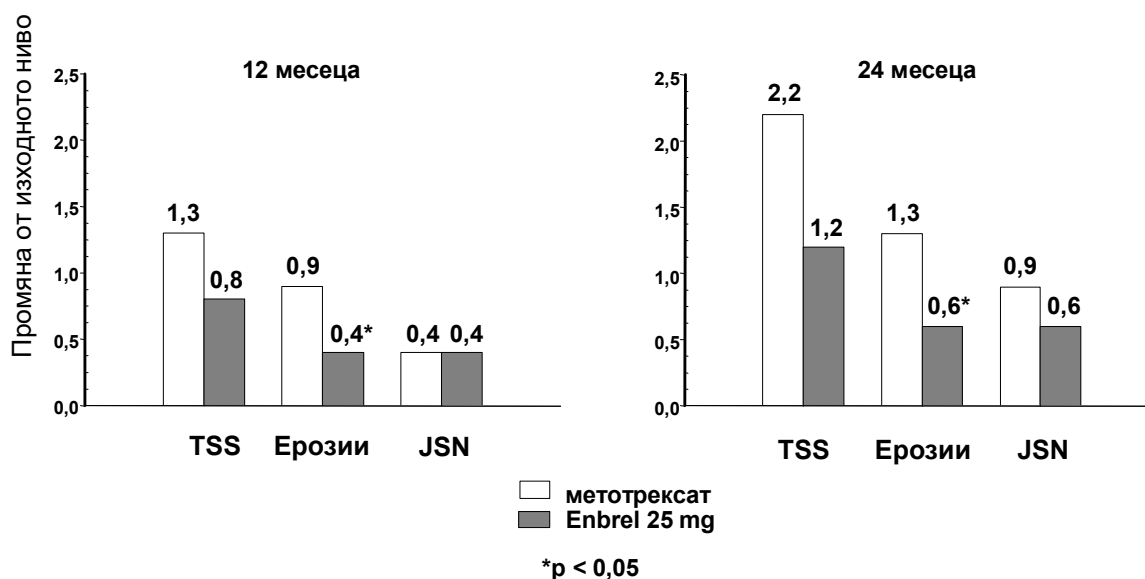
Приблизително 15% от лицата, които получават Enbrel, достигат ACR 70 отговор на 3-я и 6-я месец към по-малко от 5% от лицата в рамото на плацебо. Измежду пациентите, получаващи Enbrel, клиничните отговори обикновено се наблюдават в рамките на 1 до 2 седмици след започване на терапията и почти винаги възникват до 3-я месец. Наблюдава се дозов отговор. Резултатите с 10 mg са междинни между плацебо и 25 mg. Enbrel е значимо по-добър от плацебо по всички компоненти на критериите на ACR, както и по другите мерки за активност на заболяването при ревматоидния артрит, които не са включени в критериите за отговор на ACR като сутрешната скованост. Въпросникът за оценка на здравето (Health Assessment Questionnaire) (HAQ), който включва инвалидност, виталност, психично здраве, общо здравословно състояние и подразделите на свързаното с артрит здравословно състояние, е прилаган на всеки 3 месеца по време на проучването. Всички подраздели на HAQ са подобрили при пациентите, лекувани с Enbrel, в сравнение с контролите на 3-я и 6-я месец.

След спиране на Enbrel симптомите на артрит обикновено се възобновяват в рамките на един месец. Въз основа на резултатите от откритите проучвания възобновяването на лечението с Enbrel след спирането му за максимум 24 месеца води до същите по величина отговори, както при пациентите, които получават Enbrel без прекъсване на терапията. Продължителни трайни отговори се наблюдават за максимум 10 години в откритите разширени проучвания, когато пациентите са получавали Enbrel без прекъсване.

Ефикасността на Enbrel е сравнена с метотрексат при едно трето рандомизирано, активно-контролирано проучване със заслепени рентгенографски оценки като първична крайна точка при 632 възрастни пациенти с активен ревматоиден артрит (< 3 години давност), които никога не са получавали лечение с метотрексат. Прилагани са дози от 10 mg или 25 mg Enbrel подкожно два пъти седмично за максимум 24 месеца. Дозите метотрексат са увеличавани от 7,5 mg/седмица до максимум 20 mg/седмица през първите 8 седмици от проучването и са прилагани в продължение на 24 месеца. Клинично подобрене, включително начало на действието в рамките на 2 седмици, с Enbrel 25 mg е подобно на наблюдаваното при предхождащите проучвания и е поддържано за 24 месеца. На изходното ниво пациентите имат умерена степен на инвалидност със средни HAQ скорове от 1,4 до 1,5. Лечението с Enbrel 25 mg води до значително подобрене на 12-я месец, като около 44% от пациентите постигат нормален HAQ скор (по-малко от 0,5). Тази полза се поддържа до 2-та година от това проучване.

При това проучване структурното увреждане на ставите е оценено рентгенографски и се изразява като промяна в общия скор (Total Sharp Score, TSS) и неговите компоненти, скор за ерозиите и скор за стесняване на ставната цепка (Joint Space Narrowing, JSN). Рентгенографските снимки на ръката/китката и ходилото са разчитани на изходното ниво и на 6-я, 12-я и 24-я месец. Дозата от 10 mg Enbrel има съответно по-слаб ефект върху структурното увреждане отколкото дозата от 25 mg. Enbrel 25 mg има значимо превъзходство спрямо метотрексат за скоровете за ерозиите както на 12-я, така и на 24-я месец. Разликите в TSS и JSN не са статистически значими между метотрексат и Enbrel 25 mg. Резултатите са показани на фигурата по-долу.

Рентгенографска прогресия: сравнение на Enbrel спрямо метотрексат при пациенти с РА с давност <3 години



При едно друго активно-контролирано, двойносляпо, рандомизирано проучване са сравнени клиничната ефикасност, безопасността и рентгенографската прогресия при пациенти с РА, лекувани само с Enbrel (25 mg два пъти седмично), само с метотрексат (7,5 до 20 mg седмично, медиана на дозата 20 mg) и на комбинация от Enbrel и метотрексат, започнати едновременно, при 682 възрастни пациенти с активен ревматоиден артрит с давност от 6 месеца до 20 години (медиана 5 години), които са имали по-лош от задоволителния отговор към поне 1 модифициращо болестта антиревматично средство (МБАРС) с изключение на метотрексат.

Пациентите в терапевтичната група на Enbrel в комбинация с метотрексат имат значимо по-големи ACR 20, ACR 50, ACR 70 отговори и подобрение на скоровете DAS и HAQ както на 24-та, така и на 52-та седмица от пациентите в която и да е от групите на самостоятелна терапия (резултатите са показани в таблицата по-долу). След 24 месеца са наблюдавани също значими предимства за Enbrel в комбинация с метотрексат в сравнение с монотерапията с Enbrel и монотерапията с метотрексат.

Резултати за клинична ефикасност на 12-я месец: сравнение на Enbrel спрямо метотрексат спрямо Enbrel в комбинация с метотрексат при пациенти с РА с давност от 6 месеца до 20 години

Крайна точка	Метотрексат (n = 228)	Enbrel (n = 223)	Enbrel + Метотрексат (n = 231)
ACR Отговори^a			
ACR 20	58,8%	65,5%	74,5% †,ϕ
ACR 50	36,4%	43,0%	63,2% †,ϕ
ACR 70	16,7%	22,0%	39,8% †,ϕ
DAS			
Изходен скор ^b	5,5	5,7	5,5
Скор на седмица 52 ^b	3,0	3,0	2,3 ^{†,ϕ}
Ремисия ^c	14%	18%	37% ^{†,ϕ}

Резултати за клинична ефикасност на 12-я месец: сравнение на Enbrel спрямо метотрексат спрямо Enbrel в комбинация с метотрексат при пациенти с РА с давност от 6 месеца до 20 години

Крайна точка	Метотрексат (n = 228)	Enbrel (n = 223)	Enbrel + Метотрексат (n = 231)
HAQ			
Изходно ниво	1,7	1,7	1,8
Седмица 52	1,1	1,0	0,8 ^{†,φ}

a: Пациентите, които не завършват 12 месеца в проучването, се приемат за не-респондери.

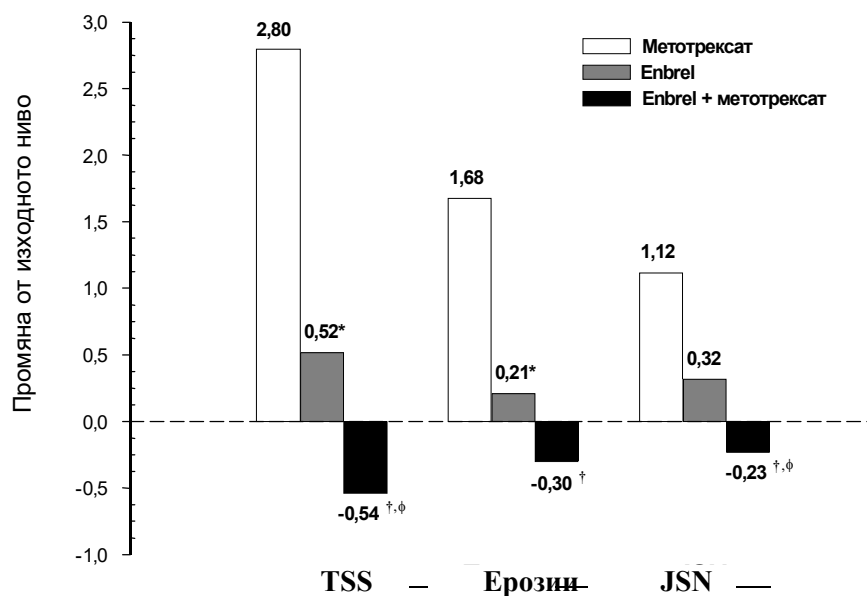
b: Стойностите за Скората за активност на заболяването (DAS) са средни.

c: Ремисията се дефинира като DAS < 1,6

Чифтово сравнение на р-стойности: † = p < 0,05 за сравненията на Enbrel + метотрексат спрямо метотрексат и φ = p < 0,05 за сравненията на Enbrel + метотрексат спрямо Enbrel

Рентгенографската прогресия след 12 месеца е значимо по-малка в групата на Enbrel отколкото в групата на метотрексат, докато комбинацията е значимо по-добра от който и да е вид монотерапия при забавяне на рентгенографската прогресия (вж. фигурата по-долу).

Рентгенографска прогресия: сравнение на Enbrel спрямо метотрексат спрямо Enbrel в комбинация с метотрексат при пациенти с РА с давност от 6 месеца до 20 години (резултати на 12-я месец)



Чифтово сравнение на р-стойности: * = p < 0,05 за сравнения на Enbrel спрямо метотрексат, † = p < 0,05 за сравнения на Enbrel + метотрексат спрямо метотрексат, и

φ = p < 0,05 за сравнения на Enbrel + метотрексат спрямо Enbrel

Значими предимства за Enbrel в комбинация с метотрексат в сравнение с монотерапията с Enbrel и монотерапията с метотрексат се наблюдават също след 24 месеца. По подобен начин значимите предимства за монотерапията с Enbrel в сравнение с монотерапията с метотрексат също се наблюдават след 24 месеца.

При един анализ, при който всички отпаднали от проучването пациенти по каквато и да е причина се разглеждат като имащи прогресия, процентът на пациентите без прогресия (промяна в TSS ≤ 0,5) на 24-я месец е по-висок в групата на Enbrel в комбинация с метотрексат в сравнение с групите само на Enbrel и само на метотрексат (съответно 62%, 50% и 36%; p < 0,05). Разликата

между Enbrel самостоятелно и метотрексат самостоятелно също е значима ($p < 0,05$). Измежду пациентите, които завършват пълни 24 месеца на терапия при проучването, честотите на липса на прогресия са съответно 78%, 70% и 61%.

Безопасността и ефикасността на 50 mg Enbrel (две подкожни инжекции от 25 mg), прилаган веднъж седмично, са оценени при едно двойносляпо, плацебо-контролирано проучване при 420 пациенти с активен РА. При това проучване 53 пациенти получават плацебо, 214 пациенти получават 50 mg Enbrel веднъж седмично, а 153 пациенти получават 25 mg Enbrel два пъти седмично. Профилите на безопасност и ефикасност на двата вида лечебни схеми с Enbrel са сравними на 8-та седмица по ефектите си върху признаците и симптомите на РА. Данните на 16. седмица не показват сравнимост (не по-малка ефективност) между двете схеми.

Възрастни пациенти с псориатичен артрит

Ефикасността на Enbrel е оценена в едно рандомизирано, двойносляпо, плацебо-контролирано проучване при 205 пациенти с псориатичен артрит. Пациентите са между 18 и 70-годишна възраст и имат активен псориатичен артрит (≥ 3 подути стави и ≥ 3 болезнени стави) в поне една от следните форми: (1) засягане на дисталните интерфалангеални (DIP) стави; (2) полиартрит (липса на ревматоидни възли и наличие на псориазис); (3) мутилиращ артрит; (4) асиметричен псориатичен артрит; или (5) спондилит-подобна анкилоза. Пациентите имат също плакатен псориазис с квалифицираща таргетна лезия с диаметър ≥ 2 cm. Пациентите са лекувани преди това с НСПВС (86%), МБАРС (80%) и кортикостероиди (24%). Пациентите, които понастоящем са на лечение с метотрексат (стабилни за ≥ 2 месеца), могат да продължат на стабилна доза от ≤ 25 mg/седмица метотрексат. Прилагани са подкожно дози от 25 mg от Enbrel (въз основа на проучванията за установяване на дозата при пациенти с ревматоиден артрит) или плацебо два пъти седмично за 6 месеца. В края на двойносляпото проучване пациентите са имали възможност да се включат в дългосрочно открито продължаващо проучване с общо времетраене две години.

Клиничните отговори са изразени като процент от пациентите, постигащи ACR 20, 50 и 70 отговор, и проценти подобрене според критериите за отговор при псориатичен артрит (PsARC). Резултатите са обобщени в таблицата по-долу.

Отговори на пациентите с псориатичен артрит при едно плацебо-контролирано проучване

Отговор с псориатичен артрит	Процент от пациентите	
	Плацебо n = 104	Enbrel ^a n = 101
ACR 20		
3-я месец	15	59 ^b
6-я месец	13	50 ^b
ACR 50		
3-я месец	4	38 ^b
6-я месец	4	37 ^b
ACR 70		
3-я месец	0	11 ^b
6-я месец	1	9 ^c
PsARC		
3-я месец	31	72 ^b
6-я месец	23	70 ^b

a: 25 mg Enbrel подкожно два пъти седмично

b: $p < 0,001$, Enbrel спрямо плацебо

c: $p < 0,01$, Enbrel спрямо плацебо

Сред пациентите с псориатичен артрит, които получават Enbrel, клиничните отговори са явни по време на първата визита (4 седмици) и се поддържат през 6-те месеца на терапията. Enbrel е значимо по-добър от плацебото по всички мерки за активност на заболяването ($p < 0,001$), а отговорите са сходни със и без съпътстваща терапия с метотрексат. Качеството на живот при пациенти с псориатичен артрит е оценено във всеки времеви момент чрез индекса за инвалидност на HAQ. Скорът от индекса за инвалидност е подобрен значително във всички времеви моменти при пациенти с псориатичен артрит, лекувани с Enbrel, в сравнение с плацебо ($p < 0,001$).

Рентгенографските изменения са оценени в проучването на псориатичен артрит. Рентгенографски снимки на ръце и китки са правени на изходното ниво и на 6, 12 и 24 месец. Измененият скор TSS на 12 месеца е даден в таблицата по-долу. При един анализ, при който всички отпаднали от проучването пациенти по каквато и да е причина се разглеждат като имащи прогресия, процентът на пациентите без прогресия (промяна в TSS $\leq 0,5$) на 12-я месец е по-висок в групата на Enbrel в сравнение с групата на плацебо (респективно 73% спрямо 47%, $p \leq 0,001$). Ефектът на Enbrel върху рентгенографската прогресия се запазва при пациенти, които продължават с лечение през втората година. Забавянето на увреждането на периферните стави се наблюдава при пациенти със засягане на ставите от симетричен полиартрит.

Средногодишна (SE) промяна от изходното ниво в общия скор (Total Sharp Score)

Време	Плацебо (n = 104)	Етанерцепт (n = 101)
Месец 12	1,00 (0,29)	-0,03 (0,09) ^a

SE = стандартна грешка

a. $p = 0,0001$

Лечението с Enbrel води до подобрене на физическата функция по време на двойнослепия период и тази полза се запазва по време на по-продължителната експозиция от максимум 2 години.

Липсват достатъчно доказателства за ефикасността на Enbrel при пациенти с подобни на анкилозиращ спондилит и на инвалидизиращ артрит псориатични артропатии поради малкия брой изследвани пациенти.

Не е провеждано проучване при пациенти с псориатичен артрит чрез използване на схема на прилагане с 50 mg веднъж седмично. Доказателствата за ефикасност на схемата на прилагане веднъж дневно при тази група пациенти се основават на данните от проучването при пациентите с анкилозиращ спондилит.

Възрастни пациенти с анкилозиращ спондилит

Ефикасността на Enbrel при анкилозиращ спондилит е оценена в 3 рандомизирани, двойнослепи проучвания, сравняващи приложението на 25 mg Enbrel два пъти седмично с плацебо. Набрани са общо 401 пациенти, от които 203 са лекувани с Enbrel. Най-голямото от тези проучвания ($n=277$) набира пациенти, които са между 18 и 70-годишна възраст и имат активен анкилозиращ спондилит, дефиниран скор по визуална аналогова скала (VAS) от ≥ 30 за средна продължителност и интензитет на сутрешната скованост плюс VAS скор от ≥ 30 за поне 2 от следните 3 параметри: обща оценка на пациента, средната от стойностите на VAS за нощна гръбначна болка и обща гръбначна болка, средното от 10-те въпроса от Функционален индекс на Бат за анкилозиращ спондилит (Bath Ankylosing Spondylitis Functional Index) (BASFI). Пациентите, получаващи МБАРС, НСПВС или кортикостероиди, могат да ги продължат в стабилни дози. Пациентите с пълна анкилоза на гръбначния стълб не са включени в проучването. Прилагани са дози от 25 mg Enbrel (въз основа на проучванията за определяне на дозата при пациенти с ревматоиден артрит) или плацебо подкожно два пъти седмично за 6 месеца на 138 пациенти.

Първичната мярка за ефикасност (ASAS 20) е $\geq 20\%$ подобрение по поне 3 от 4 от домейните на Assessment in Ankylosing Spondylitis (ASAS) (общи оценки на пациентите, болка в гърба, BASFI и възпаление) и липса на влошаване в оставащия домейн. Отговорите ASAS 50 и 70 използват същите критерии със съответно 50% подобрение или 70% подобрение.

В сравнение с плацебо лечението с Enbrel води до значими подобрения в ASAS 20, ASAS 50 и ASAS 70 до 2 седмици след започване на терапията.

Отговори на пациентите с анкилозиращ спондилит при едно плацебо-контролирано проучване		
Отговор на анкилозиращия спондилит	Процент от пациентите	
	Плацебо N = 139	Enbrel N = 138
ASAS 20		
2 седмици	22	46 ^a
3 месеца	27	60 ^a
6 месеца	23	58 ^a
ASAS 50		
2 седмици	7	24 ^a
3 месеца	13	45 ^a
6 месеца	10	42 ^a
ASAS 70		
2 седмици	2	12 ^b
3 месеца	7	29 ^b
6 месеца	5	28 ^b
a: $p < 0,001$, Enbrel спрямо плацебо		
b: $p = 0,002$, Enbrel спрямо плацебо		

Измежду пациентите с анкилозиращ спондилит, които получават Enbrel, клиничните отговори са явни по време на първата визита (2 седмици) и се поддържат през 6-те месеца на терапията. Отговорите са сходни при пациентите, които получават или не получават съпътстващо лечение на изходното ниво.

Подобни резултати са получени и при 2-те по-малки проучвания с анкилозиращ спондилит.

При четвъртото проучване безопасността и ефикасността на 50 mg Enbrel (две подкожни инжекции от 25 mg), прилагани веднъж седмично, спрямо 25 mg Enbrel, прилагани два пъти седмично, са оценени при едно двойносляпо, плацебо-контролирано проучване при 356 пациенти с активен анкилозиращ спондилит. Профилите на безопасност и ефикасност на схемите с 50 mg веднъж седмично и 25 mg два пъти седмично са сходни.

Възрастни пациенти с аксиален спондилоартрит без рентгенографски промени

Проучване 1

Ефикасността на Enbrel при пациенти с аксиален спондилоартрит без рентгенографски промени (non-radiographic axial spondyloarthritis, nr-AxSpa) е оценена в рандомизирано, 12-седмично, двойносляпо, плацебо-контролирано проучване. Проучването оценява 215 възрастни пациенти (модифицирана “intent-to-treat” (ITT) популация) с активен nr-AxSpa (възраст от 18 до 49 години), определени като онези пациенти, които отговарят на критериите за аксиален спондилоартрит по класификацията на ASAS, но не и на модифицираните нюйоркски критерии за АС. Изисква се също пациентите да имат недостатъчен отговор или непоносимост към две или повече НСПВС. През двойнослепия период пациентите приемат Enbrel 50 mg седмично или плацебо за 12 седмици. Първичната мярка за ефикасност (ASAS 40) е 40% подобрение по най-малко три от четирите домейна на ASAS и липса на влошаване в оставащия домейн. Двойнослепият период е последван от открит период, през който всички пациенти приемат

Enbrel 50 mg седмично за максимум допълнителни 92 седмици. На изходно ниво и на седмица 12 и 104 се провеждат изследвания с ЯМР на сакроилиачната става и гръбначния стълб за оценка на възпалението.

В сравнение с плацебо лечението с Enbrel води до статистически значимо подобрене в ASAS 40, ASAS 20 и ASAS 5/6. Наблюдава се и значимо подобрене на частичната ремисия по ASAS и BASDAI 50. Резултатите на седмица 12 са показани в таблицата по-долу.

Отговор по отношение на ефикасността в плацебо-контролирано проучване при nr-AxSpa: дял на пациентите, достигнали крайните точки

Клинични отговори през двойнослепия период на седмица 12	Плацебо N=106 до 109*	Enbrel N=103 до 105*
ASAS** 40	15,7	32,4 ^б
ASAS 20	36,1	52,4 ^б
ASAS 5/6	10,4	33,0 ^а
Частична ремисия по ASAS	11,9	24,8 ^б
BASDAI***50	23,9	43,8 ^б

* Някои пациенти не предоставят пълни данни за всяка от крайните точки.

** ASAS = Международно дружество за оценка на спондилоартрит (Assessments in Spondyloarthritis International Society)

*** Индекс за активност на заболяването анкилозиращ спондилит по Бат (Bath Ankylosing Spondylitis Disease Activity Index, BASDAI)

а: $p < 0,001$, б: $< 0,01$ и в: $< 0,05$ съответно между Enbrel и плацебо

На седмица 12 при пациентите, приемащи Enbrel, има статистически значимо подобрене на оценката според критериите на Канадския консорциум за изследване на спондилоартрит (Spondyloarthritis Research Consortium of Canada, SPARCC) за сакроилиачната става, измерено чрез ЯМР. Коригираното средно изменение спрямо изходната стойност е 3,8 за лекуваните с Enbrel (n=95) спрямо 0,8 за приемалите плацебо (n=105) пациенти ($p < 0,001$). На седмица 104 средното изменение от изходно ниво по критериите на SPARCC, измерено чрез ЯМР, за всички пациенти, лекувани с Enbrel, е било 4,64 за сакроилиачната става (n=153) и 1,40 за гръбначния стълб (n=154).

Enbrel демонстрира статистически значимо по-голямо подобрене на седмица 12 спрямо изходната стойност в сравнение с плацебо при повечето оценки на свързаното със здравословното състояние качество на живот и физическите функции, включително функционалния индекс при анкилозиращ спондилит по Бат (Bath Ankylosing Spondylitis Functional Index, BASFI), общата оценка на здравословното състояние по EuroQol 5D и оценката на физическия компонент по SF-36.

Клиничните отговори сред пациентите с nr-AxSpa, приемали Enbrel, са видни към момента на първата визита (2 седмици) и се запазват през 2-те години лечение. Подобриенето в качеството на живот и физическите функции, свързано със здравословното състояние, също се запазва през 2-те години лечение. Данните от 2-те години не разкриват нови находки, свързани с безопасността. На седмица 104, 8 от участниците са имали прогресия до Степен 2 (двустранно), оценена чрез рентгенографско изследване, според модифицираните Нюйоркски критерии за радиологичност (New York Radiological Grade), показателно за аксиална спондилоартропатия.

Проучване 2

Многоцентрово, открито проучване, фаза 4, с 3 периода за оценка на оттегляне от лечението и повторното лечение с Enbrel при пациенти с активен nr-AxSpa, при които е постигнат адекватен отговор (неактивното заболяване е дефинирано като Скор за активност на заболяването анкилозиращ спондилит (Ankylosing Spondylitis Disease Activity Score, ASDAS) C-реактивен протеин (CRP) под 1,3) след 24 седмици лечение.

209 възрастни пациенти с активен nr-AxSpa (на възраст от 18 до 49 години), дефинирани като пациенти, отговарящи на критериите за класифициране по Международното дружество за оценка

на спондилоартрита (Assessments in Spondyloarthritis International Society, ASAS) на аксиален спондилоартрит (но неотговарящи на модифицираните Нюйоркски критерии за АС), с положителни находки при ЯМР (активно възпаление при ЯМР, предполагащо във висока степен сакроилеит, свързан със SpA) и/или положителен hsCRP (дефинирано като високочувствителен С-реактивен протеин [hsCRP] > 3 mg/l), както и с наличие на активни симптоми, дефинирани чрез ASDAS CRP по-висок или равен на 2,1, те при скрининговата визита, получават открито Enbrel 50 mg седмично плюс установеното основно лечение с НСПВС при оптималната поносима противовъзпалителна доза, за 24 седмици през период 1. Изисква се също пациентите да имат недостатъчен отговор или непоносимост към две или повече НСПВС. На седмица 24, 119 (57%) пациенти постигат неактивно заболяване и влизат в период 2 – фаза на оттегляне от лечението с продължителност 40 седмици, през която приемът на етанерцепт от участниците е прекратен, но се поддържа основното лечение с НСПВС. Първичният измерител на ефикасността е поява на обостряне (дефинирано като ASDAS-CYE (скорост на утаяване на еритроцитите), по-висока или равна на 2,1) в рамките на 40 седмици след оттегляне от лечението с Enbrel. Пациентите, при които се наблюдава обостряне, са лекувани с Enbrel 50 mg седмично за 12 седмици (период 3).

През период 2 процентът на пациентите с ≥ 1 обостряне се увеличава от 22% (25/112) на седмица 4 на 67% (77/115) на седмица 40. Общо 75% (86/115) от пациентите получават обостряне в някаква времева точка в рамките на 40 седмици след оттегляне от лечението с Enbrel.

Основната вторична цел на проучване 2 е да се изчисли времето до обостряне след оттегляне на Enbrel и допълнително да се сравни времето до обостряне спрямо пациентите от проучване 1, които отговарят на изискванията за включване във фазата на оттегляне от лечението на проучване 2 и продължават лечението с Enbrel.

Медианата на времето до обостряне след оттегляне от лечението с Enbrel е 16 седмици (95% CI: 13–24 седмици). По-малко от 25% от пациентите в проучване 1, при които няма оттегляне от лечението, получават обостряне през съответните 40 седмици, както в период 2 на проучване 2. Времето до обостряне е статистически значимо по-кратко при участниците с прекратяване на лечението с Enbrel (проучване 2) в сравнение с участниците, които получават непрекъснато лечение с етанерцепт (проучване 1), $p < 0,0001$.

От 87-те пациенти, които влизат в период 3 и са лекувани с Enbrel 50 mg седмично за 12 седмици, 62% (54/87) постигат отново неактивно заболяване, като 50% от тях го постигат отново в рамките на 5 седмици (95% CI: 4–8 седмици).

Възрастни пациенти с плакетен псориазис

Enbrel се препоръчва за употреба при пациенти, както е дефинирано в точка 4.1. Пациентите, които „не успяват да отговорят“ в таргетната група, са дефинирани чрез недостатъчен отговор (PASI < 50 или PGA по-слаб от добър) или влошаване на заболяването по време на лечението, и които са получавали адекватна доза за достатъчно дълго време, за да се оцени отговора с поне една от трите налични основни видове системна терапия.

Ефикасността на Enbrel спрямо другите видове системна терапия при пациентите с умерено тежък до тежък псориазис (отговарящи на други видове системна терапия) не е оценявана при проучвания директно сравняващи Enbrel с други видове системна терапия. Вместо това безопасността и ефикасността на Enbrel са оценени при четири рандомизирани, двойнослепи, плацебо-контролирани проучвания. Първичната крайна точка за ефикасност и при четирите проучвания е частта от пациентите във всяка лечебна група, които постигат PASI 75 (т.е. поне 75% подобрене на скората от Psoriasis Area and Severity Index от изходното ниво) на 12-ата седмица.

Проучване 1 е фаза 2 проучване при пациенти с активен, но клинично стабилен плакетен псориазис, засягащ $\geq 10\%$ от повърхността на тялото, които са на възраст ≥ 18 години. Сто и

дванадесет (112) пациенти са рандомизирани да получават доза от 25 mg Enbrel (n=57) или плацебо (n=55) два пъти седмично за 24 седмици.

Проучване 2 оценява 652 пациенти с хроничен плакaten псориазис, като използва същите критерии за включване както проучване 1 с добавяне на минимална площ на псориазиса и индекс на тежест (PASI) 10 при скрининга. Enbrel се прилага в дози от 25 mg веднъж седмично, 25 mg два пъти седмично или 50 mg два пъти седмично за 6 последователни месеца. По време на първите 12 седмици от двойнослепия лечебен период пациентите получават плацебо или една от горните три дози Enbrel. След 12 седмици лечение пациентите в групата на плацебо започват заслепено лечение с Enbrel (25 mg два пъти седмично), а пациентите в групата на активно лечение продължават до 24-та седмица на дозата, към която първоначално са рандомизирани.

Проучване 3 оценява 583 пациенти и има същите критерии за включване както проучване 2. Пациентите в това проучване получават доза от 25 mg или 50 mg Enbrel или плацебо два пъти седмично за 12 седмици и след това всички пациенти получават открито лечение с 25 mg Enbrel два пъти седмично за допълнителни 24 седмици.

Проучване 4 оценява 142 пациенти и има същите критерии за включване като проучвания 2 и 3. Пациентите в това проучване получават доза от 50 mg Enbrel или плацебо веднъж седмично за 12 седмици и след това всички пациенти получават открито лечение с 50 mg Enbrel веднъж седмично за допълнителни 12 седмици.

При проучване 1 в групата на лечение с Enbrel значимо по-голяма част от пациентите са с PASI 75 отговор на 12-та седмица (30%) в сравнение с групата, получаваща плацебо (2%) (p<0,0001). На 24-та седмица 56% от пациентите в групата, лекувана с Enbrel, са постигнали PASI 75 в сравнение с 5% от получаващите плацебо пациенти. Основните резултати от проучвания 2, 3 и 4 са показани по-долу.

Отговори на пациентите с псориазис при проучвания 2, 3 и 4

	Проучване 2				Проучване 3			Проучване 4			
	Плацебо n = 166 сед. 12	-----Enbrel-----				Плацебо n = 193 сед. 12	-----Enbrel----		Плацебо n = 46 сед. 12	-----Enbrel----	
25 mg ДПС		50 mg ДПС	25 mg ДПС	50 mg ДПС	50 mg BC		50 mg BC				
Отгово р (%)		n = 162 сед. 12	n = 162 сед. 24 ^a	n = 164 сед. 12	n = 164 сед. 24 ^a		n = 196 сед. 12	n = 196 сед. 12		n = 96 сед. 12	n = 90 сед. 24 ^a
PASI 50	14	58*	70	74*	77	9	64*	77*	9	69*	83
PASI 75	4	34*	44	49*	59	3	34*	49*	2	38*	71
DSGA ^b , чист или почти чист	5	34*	39	49*	55	4	39*	57*	4	39*	64

*p ≤ 0,0001 в сравнение с плацебо

a. Не са правени статистически сравнения с плацебо на 24-ата седмица при проучвания 2 и 4, тъй като изходната група на плацебо започва да получава Enbrel 25 mg ДПС или 50 mg веднъж седмично от 13-ата седмица до 24-ата седмица.

b. Dermatologist Static Global Assessment. Чист или почти чист се дефинира като 0 или 1 по скалата от 0 до 5.

Измежду пациентите с плакaten псориазис, които получават Enbrel, значими отговори, в сравнение с плацебо, са видими по време на първата визита (2 седмици) и се поддържат през 24-те седмици от терапията.

Проучване 2 има период на отнемане на лекарството, по време на който пациентите, достигнали подобрене на PASI от най-малко 50% на 24-та седмица, спират лечението. Пациентите са наблюдавани без лечение за поява на ребаунд ефект ($PASI \geq 150\%$ от изходния) и за времето на рецидива (дефиниран като загуба на поне половината от постигнатото подобрене между изходното ниво и 24-та седмица). По време на периода на отнемане симптомите на псориазиса постепенно се появяват отново с медиана на времето до рецидива на заболяването от 3 месеца. Не се наблюдават ребаунд пристъп на заболяването и свързани с псориазиса сериозни нежелани реакции. Има известни доказателства в подкрепа на ползата от повторно лечение с Enbrel при пациенти, отговарящи първоначално на лечението.

При проучване 3 повечето пациенти (77%), които първоначално са рандомизирани на 50 mg два пъти седмично и са имали повишаване на дозата Enbrel на 12-та седмица до 25 mg два пъти седмично, поддържат своя PASI 75 отговор до 36-та седмица. За пациентите, които получават 25 mg два пъти седмично по време на проучването, PASI 75 отговорът продължава да се подобрява между седмици 12 и 36.

При проучване 4 в групата на лечение с Enbrel по-голям дял от пациентите са с PASI 75 в седмица 12 (38%) в сравнение с групата, получаваща плацебо (2%) ($p < 0,0001$). За пациентите, получавали 50 mg веднъж седмично през цялото проучване, отговорите за ефикасност продължават да се подобряват, като 71% постигат PASI 75 на 24-ата седмица.

В продължителни (до 34 месеца) открити проучвания, при които Enbrel се прилага без прекъсване, клиничните отговори се запазват и безопасността е сравнима с по-краткосрочните проучвания.

Анализът на данните от клиничните проучвания не разкрива никакви болестни характеристики на изходно ниво, които биха помогнали на лекарите в избора на най-подходящия вариант на прилагане (с прекъсване или без прекъсване). Следователно изборът на лечение със или без прекъсване трябва да се базира на преценката на лекаря и нуждите на отделния пациент.

Антитела срещу Enbrel

Открити са антитела срещу етанерцепт в серума на някои пациенти, лекувани с етанерцепт. Всички антитела не са неутрализиращи и по правило са преходни. По всяка вероятност няма връзка между развитието на антитела и клиничния отговор или нежеланите реакции.

При пациенти, лекувани с одобрени дози етанерцепт в клинични проучвания с продължителност до 12 месеца, кумулативният процент на антителата срещу етанерцепт е приблизително 6% от пациентите с ревматоиден артрит, 7,5% от пациентите с псориазис, 2% от пациентите с анкилозиращ спондилит, 7% от пациентите с псориазис, 9,7% от лицата с псориазис в детска възраст и 4,8% от пациентите с ювенилен идиопатичен артрит.

Частта на пациентите, които развиват антитела срещу етанерцепт при по-продължителни проучвания (до 3,5 години), се увеличава с времето, в съответствие с очакванията. Поради преходния им характер обаче, честотата на антителата, открити във всяка точка за оценка, обикновено е под 7% при пациенти с ревматоиден артрит и при пациенти с псориазис.

В едно дългосрочно проучване при псориазис, в което пациентите получават 50 mg два пъти седмично в продължение на 96 седмици, честотата на антителата, наблюдавани във всяка точка за оценка, е приблизително 9%.

Педиатрична популация

Педиатрични пациенти с ювенилен идиопатичен артрит

Безопасността и ефикасността на Enbrel са оценени при едно проучване от две части при 69 деца с протичащ като полиартикуларен ювенилен идиопатичен артрит, които имат различно по вид начало на ювенилния идиопатичен артрит (полиартрит, олигоартрит, системна форма). Набрани

са пациенти на възраст от 4 до 17 години с умерена до тежка активност на протичащия като полиартикуларен ювенилен идиопатичен артрит, които са рефрактерни или с непоносимост към метотрексат. Пациентите остават на постоянна доза от едно нестероидно противовъзпалително средство и/или преднизон ($<0,2$ mg/kg/ден или максимум 10 mg). При част 1 всички пациенти получават 0,4 mg/kg (максимум 25 mg на доза) Enbrel подкожно два пъти седмично. При част 2 пациентите с клиничен отговор на 90. ден са рандомизирани да останат на Enbrel или да получават плацебо за четири месеца и се оценяват за пристъп на заболяването. Отговорите са измерени чрез ACR Pedi 30, определена като $\geq 30\%$ подобрение в поне три от шест и $\geq 30\%$ влошаване в не повече от един от шест основни критерия на JRA, включително брой на засегнатите стави, ограничение на движението, общи оценки на лекаря и пациента/родителя, функционална оценка и скорост на утаяване на еритроцитите (СУЕ). Пристъп на заболяването се дефинира като $\geq 30\%$ влошаване на три от шест основни критерия на JRA и $\geq 30\%$ подобрение на не повече от един от шестте основни критерия на JRA и минимум две засегнати стави.

При част 1 от проучването 51 от 69 (74%) пациенти показват клиничен отговор и влизат в част 2. При част 2, 6 от 25 (24%) пациенти, оставащи на Enbrel, получават пристъп на заболяването в сравнение с 20 от 26 (77%) пациенти, получаващи плацебо ($p=0,007$). От началото на част 2 средното време до пристъпа е ≥ 116 дни за пациентите, които получават Enbrel, и 28 дни за пациентите, които получават плацебо. Някои от пациентите, които показват клиничен отговор на 90. ден и влизат в част 2 на проучването, като остават на Enbrel, продължават да се подобряват от 3-я месец до 7-я месец, докато тези, получаващи плацебо, не се подобряват.

При едно открито продължение на проучването, 58 педиатрични пациенти от гореописаното проучване (на възраст 4 и повече години към момента на включване), продължават да получават Enbrel в продължение на до 10 години. Честотите на сериозните нежелани реакции и сериозните инфекции не са се повишили при продължителна експозиция.

Дългосрочната безопасност на монотерапията с Enbrel ($n=103$), Enbrel плюс метотрексат ($n=294$) или монотерапията с метотрексат ($n=197$) е оценена в продължение на до 3 години в регистър, включващ 594 деца с ювенилен идиопатичен полиартрит на възраст от 2 до 18 години, 39 от които са на възраст от 2 до 3 години. Като цяло, инфекции са по-често съобщавани при пациенти, лекувани с етанерцепт в сравнение само с метотрексат самостоятелно (3,8 спрямо 2%) и инфекциите, свързани с употребата на етанерцепт са от по-тежко естество.

В друго открито проучване с едно рамо ($n=127$) 60 пациенти с разширен олигоартрит (РО) (15 пациенти на възраст от 2 до 4 години, 23 пациенти на възраст от 5 до 11 години и 22 пациенти на възраст от 12 до 17 години), 38 пациенти с ентезит-свързан артрит (от 12 до 17 години) и 29 пациенти с псориатичен артрит (от 12 до 17 години) са лекувани с Enbrel с доза от 0,8 mg/kg (до максимум 50 mg на доза), прилагана веднъж седмично в продължение на 12 седмици. Във всеки от подтипозите ЮИА, повечето пациенти отговарят на ACR Pedi 30 критериите и показват клинично подобрение във вторичните крайни точки като брой на болезнените стави и общата оценка на лекаря. Профилът на безопасност съответства на наблюденията в другите проучвания при ЮИА.

От 127 пациенти в основното проучване 109 участват в открито продължение на проучването и са проследени за допълнителни 8 години за общо до 10 години. В края на продължението на проучването 84/109 (77%) пациенти завършват проучването; 27 (25%), докато активно приемат Enbrel, 7 (6%) са оттеглени от лечението поради леко/неактивно заболяване; 5 (5%) започват отново Enbrel след по-ранно оттегляне от лечението; а 45 (41%) спират Enbrel (но остават под наблюдение); 25/109 (23%) пациенти прекратяват окончателно участието си в проучването. Постигнатите подобрения на клиничния статус в основното проучване по принцип се поддържат за всички крайни точки за ефикасност по време на целия период на проследяване. Пациентите, активно приемащи Enbrel, имат възможност да се включат в незадължителен период на оттегляне-повторно лечение, след като се включат в продължението на проучването въз основа на изследователската оценка на клиничния отговор. 30 пациенти влизат в периода на оттегляне. При 17 пациенти се съобщава за обостряне (дефинирано като $\geq 30\%$ влошаване на най-малко 3 от 6 ACR Pedi компонента с $\geq 30\%$ подобрение на не повече от 1 от оставащите 6 компонента и най-

малко 2 активни стави); медианата на времето до обостряне след оттегляне на Enbrel е 190 дни. 13 пациенти са лекувани отново и медианата на времето до повторно лечение след оттегляне е изчислена на 274 дни. Поради малкия брой данни тези резултати трябва да се интерпретират с повишено внимание.

Профилът на безопасност съответства на наблюдавания в основното проучване.

Не са извършвани проучвания при пациенти с ювенилен идиопатичен артрит за оценка на ефектите на продължената терапия с Enbrel при пациенти, които не отговарят в рамките на 3 месеца след започване на лечение с Enbrel. В допълнение не са извършвани проучвания за оценка на ефектите от намаляване на препоръчителната доза Enbrel след дългосрочна употреба при пациенти с ювенилен идиопатичен артрит.

Педиатрични пациенти с плакетен псориазис

Ефикасността на Enbrel е оценена в едно рандомизирано, двойносляпо, плацебо-контролирано проучване при 211 педиатрични пациенти на възраст от 4 до 17 години с умерен до тежък плакетен псориазис (дефиниран чрез sPGA скор ≥ 3 , включващ $\geq 10\%$ от BSA, и PASI ≥ 12). Включените пациенти са с анамнеза за получена фототерапия или системна терапия или са неадекватно контролирани с локална терапия.

Пациентите получават Enbrel 0,8 mg/kg (до 50 mg) или плацебо веднъж седмично за 12 седмици. На 12-ата седмица повече пациенти, рандомизирани на Enbrel, имат положителен отговор за ефикасност (напр., PASI 75), отколкото рандомизираните на плацебо.

Резултати при плакетен псориазис в детска възраст за 12 седмици

	Enbrel	
	0,8 mg/kg веднъж седмично (N = 106)	Плацебо (N = 105)
PASI 75, n (%)	60 (57%) ^a	12 (11%)
PASI 50, n (%)	79 (75%) ^a	24 (23%)
sPGA “чисто” или “минимално”, n (%)	56 (53%) ^a	14 (13%)

Съкращение: sPGA-static Physician Global Assessment

a. $p < 0,0001$ в сравнение с плацебо

След 12-седмичния период на двойносляпо лечение всички пациенти получават Enbrel 0,8 mg/kg (до 50 mg) веднъж седмично допълнително за още 24 седмици. Отговорите, наблюдавани в открития период, са подобни на наблюдаваните в двойнослепия период.

По време на период на рандомизирано отнемане значително повече пациенти, повторно рандомизирани на плацебо, претърпяват рецидив на заболяването (загуба на PASI 75 отговора) в сравнение с пациенти, повторно рандомизирани на Enbrel. При продължаване на терапията отговорите се запазват до максимум 48 седмици.

Дългосрочната безопасност и ефективност на Enbrel 0,8 mg/kg (до 50 mg) веднъж седмично са оценени в отворено разширено проучване със 181 педиатрични пациенти с плакетен псориазис в продължение на 2 години след 48-та седмица, дискутирана по-горе. Дългосрочният опит с Enbrel обикновено е сравним с оригиналното 48-седмично проучване и не предоставя нови данни за безопасност.

5.2 Фармакокинетични свойства

Стойностите на етанерцепт в серума са определяни чрез метода Ензимно-свързан имуносорбентен тест (ELISA), който може да открива реагиращите с ELISA продукти на разпад, както и изходното съединение.

Абсорбция

Етанерцепт се абсорбира бавно от мястото на подкожната инжекция, като достига максимална концентрация приблизително 48 часа след еднократна доза. Абсолютната бионаличност е 76%. При двукратно седмично прилагане се очаква стационарните концентрации да са приблизително два пъти над наблюдаваните след единични дози. След еднократна подкожна доза от 25 mg Enbrel средната максимална серумна концентрация, наблюдавана при здрави доброволци, е $1,65 \pm 0,66 \mu\text{g/ml}$ и площта под кривата е $235 \pm 96,6 \mu\text{g}\cdot\text{hr/ml}$.

Профилите на средните серумни концентрации в стационарно състояние при лекувани пациенти с РА са C_{max} 2,4 mg/l, спрямо 2,6 mg/l, C_{min} 1,2 mg/l, спрямо 1,4 mg/l и парциална AUC 297 mgh/l, спрямо 316 mgh/l, съответно за 50 mg Enbrel веднъж седмично (n=21), спрямо 25 mg Enbrel два пъти седмично (n=16). При едно открито кръстосано проучване с еднократна доза и два вида лечение при здрави доброволци, етанерцепт, прилаган като еднократна инжекция от 50 mg/ml, се оказва биоеквивалентен на две едновременно приложени инжекции по 25 mg/ml.

При един популационен фармакокинетичен анализ при пациенти с анкилозираш спондилит AUC на етанерцепт в стационарно състояние са съответно $466 \mu\text{g}\cdot\text{hr/ml}$ и $474 \mu\text{g}\cdot\text{hr/ml}$ за 50 mg Enbrel веднъж седмично (N = 154) и 25 mg два пъти седмично (N = 148).

Разпределение

Необходима е биекспоненциална крива, за да се опише кривата на концентрацията на етанерцепт във времето. Централният обем на разпределение на етанерцепт е 7,6 l, докато обемът на разпределение в стационарно състояние е 10,4 l.

Елиминиране

Етанерцепт се очиства бавно от организма. Полуживотът е дълъг, приблизително 70 часа. Клирънсът е приблизително 0,066 l/час при пациентите с ревматоиден артрит, който е малко по-нисък от обема от 0,11 l/час, наблюдаван при здрави доброволци. Освен това фармакокинетиката на Enbrel при пациенти с ревматоиден артрит, анкилозираш спондилит и плакетен псориазис е сходна.

Липсва явна фармакокинетична разлика между мъже и жени.

Линейност

Пропорционалността на дозата не е оценявана официално, но няма привидно насищане на клирънса в дозовия диапазон.

Специални популации

Бъбречно увреждане

Въпреки че има елиминиране на радиоактивността в урината след прилагане на радиомаркиран етанерцепт на пациенти и доброволци, не се наблюдават повишени концентрации на етанерцепт при пациенти с остра бъбречна недостатъчност. Наличието на бъбречно увреждане не трябва да налага промяна в дозировката.

Чернодробно увреждане

Не се наблюдават повишени концентрации на етанерцепт при пациенти с остра чернодробна недостатъчност. Наличието на чернодробно увреждане не трябва да налага промяна в

дозировката.

Старческа възраст

Влиянието на напредналата възраст е изследвано при популационния фармакокинетичен анализ на серумните концентрации на етанерцепт. Изчисленията на клирънса и обема при пациенти на възраст от 65 до 87 години са сходни с изчисленията за пациенти под 65-годишна възраст.

Педиатрична популация

Педиатрични пациенти с ювенилен идиопатичен артрит

При едно проучване при протичащ като полиартикуларен ювенилен идиопатичен артрит с Enbrel на 69 пациенти (на възраст от 4 до 17 години) са прилагани 0,4 mg Enbrel/kg два пъти седмично за три месеца. Профилите на серумните концентрации са сходни с тези, наблюдавани при възрастни пациенти с ревматоиден артрит. Най-малките деца (4-годишна възраст) имат понижен клирънс (повишен клирънс, при преизчисляване спрямо теглото) в сравнение с по-големите деца (12-годишна възраст) и възрастни. Симулация на прилагането предполага, че докато по-големите деца (10-17-годишна възраст) ще имат серумни нива, близки до тези, наблюдавани при възрастни, то по-малките деца ще имат явно по-ниски нива.

Педиатрични пациенти с плакетен псориазис

На пациенти с плакетен псориазис в детска възраст (на възраст от 4 до 17 години) се прилага 0,8 mg/kg (до максимална доза от 50 mg седмично) етанерцепт веднъж седмично за максимум 48 седмици. Средните серумни най-ниски концентрации при стационарно състояние са в диапазона от 1,6 до 2,1 mcg/ml на 12-ата, 24-тата и 48-ата седмица. Тези средни концентрации при пациенти с плакетен псориазис в детска възраст са подобни на концентрациите, наблюдавани при пациенти с ювенилен идиопатичен артрит (лекувани с 0,4 mg/kg етанерцепт два пъти седмично до максимална доза от 50 mg седмично). Тези средни концентрации са подобни на наблюдаваните при възрастни пациенти с плакетен псориазис, лекувани с 25 mg етанерцепт два пъти седмично.

5.3 Предклинични данни за безопасност

При токсикологичните проучвания с Enbrel не се наблюдава никаква лимитираща дозата токсичност или токсичност към прицелен орган. Счита се, че Enbrel не е генотоксичен според набор от *in vitro* и *in vivo* проучвания. С Enbrel не са провеждани проучвания за карциногенност и стандартни оценки за фертилитет и постнатална токсичност поради развитие на неутрализиращи антитела при гризачи.

Enbrel не води до леталитет или забележими признаци на токсичност при мишки и плъхове след еднократна подкожна доза от 2000 mg/kg или еднократна интравенозна доза от 1000 mg/kg. Enbrel не показва лимитираща дозата токсичност или токсичност към прицелен орган при маймуни *Супомолгус* след подкожно приложение два пъти седмично за 4 или 26 последователни седмици в доза (15 mg/kg), която води до серумни концентрации на лекарството, изчислени въз основа на AUC, които са 27 пъти по-високи от тези, получени при хора при препоръчаната доза от 25 mg.

6. ФАРМАЦЕВТИЧНИ ДАННИ

6.1 Списък на помощните вещества

Прах

Манитол (E421)

Захароза

Трометамол

Разтворител

Вода за инжекции

6.2 Несъвместимости

При липса на проучвания за несъвместимости този лекарствен продукт не трябва да се смесва с други лекарствени продукти.

6.3 Срок на годност

4 години

Доказана е химична и физична стабилност в периода на използване за 6 часа при температура до 25°C след разтваряне. От микробиологична гледна точка разтвореният лекарствен продукт трябва да се използва незабавно. Ако не се използва веднага, периодът на използване и условията за съхранение преди употреба са отговорност на потребителя и обикновено не трябва да са повече от 6 часа при температура до 25°C, освен ако разтварянето е извършено при контролирани и валидирани антисептични условия.

6.4 Специални условия на съхранение

Да се съхранява в хладилник (2°C – 8°C). Да не се замразява.

Enbrel може да се съхранява при максимална температура до 25°C за еднократен период до четири седмици; след това той не трябва да се поставя отново в хладилник. Enbrel трябва да се изхвърли, ако не се използва в рамките на четири седмици след изваждане от хладилника.

За условията на съхранение на реконституирания лекарствен продукт вижте точка 6.3.

6.5 Вид и съдържание на опаковката

Флакони от безцветно стъкло (2 ml, стъкло тип I) с гумени запушалки, алуминиеви обкатки и отчупващи се пластмасови капачета. Enbrel се предлага с предварително напълнени спринцовки, съдържащи вода за инжекции. Спринцовките са от стъкло тип I.

Покритието на спринцовката съдържа сух естествен каучук (латекс) (вж. точка 4.4). Картонените опаковки съдържат 4, 8 или 24 флакона Enbrel с 4, 8 или 24 предварително напълнени спринцовки с разтворител, 4, 8 или 24 игли, 4, 8 или 24 адаптери за флакон и 8, 16 или 48 тампона, напоени със спирт. Не всички видове опаковки могат да бъдат пуснати на пазара.

6.6 Специални предпазни мерки при изхвърляне и работа

Указания за употреба и работа

Преди употреба Enbrel се разтваря с 1 ml вода за инжекции и се прилага чрез подкожна инжекция. Enbrel не съдържа антибактериални консерванти и затова разтворите, приготвени с вода за инжекции, трябва да се прилагат колкото се може по-скоро и в рамките на 6 часа след разтварянето. Разтворът трябва да е бистър и безцветен до бледожълт или бледокафяв, без бучици, люспички или частици. Във флакона може да остане известно количество бяла пяна – това е нормално. Enbrel не трябва да се използва, ако целият прах във флакона не се разтвори до 10 минути. В такъв случай започнете отново с друг флакон.

Подробни указания за приготвянето и приложението на разтворения флакон с Enbrel са дадени в листовката, точка 7 „Указания за употреба”.

Неизползваният лекарствен продукт или отпадъчните материали от него трябва да се изхвърлят в съответствие с местните изисквания.

7. ПРИТЕЖАТЕЛ НА РАЗРЕШЕНИЕТО ЗА УПОТРЕБА

Pfizer Europe MA EEIG
Boulevard de la Plaine 17
1050 Bruxelles
Белгия

8. НОМЕР(А) НА РАЗРЕШЕНИЕТО ЗА УПОТРЕБА

EU/1/99/126/003
EU/1/99/126/004
EU/1/99/126/005

9. ДАТА НА ПЪРВО РАЗРЕШАВАНЕ/ПОДНОВЯВАНЕ НА РАЗРЕШЕНИЕТО ЗА УПОТРЕБА

Дата на първо разрешаване: 03 февруари 2000 г.
Дата на последно подновяване: 26 ноември 2009 г.

10. ДАТА НА АКТУАЛИЗИРАНЕ НА ТЕКСТА

Подробна информация за този лекарствен продукт е предоставена на уебсайта на Европейската агенция по лекарствата <http://www.ema.europa.eu>.

1. ИМЕ НА ЛЕКАРСТВЕНИЯ ПРОДУКТ

Enbrel 25 mg инжекционен разтвор в предварително напълнена спринцовка

Enbrel 50 mg инжекционен разтвор в предварително напълнена спринцовка

2. КАЧЕСТВЕН И КОЛИЧЕСТВЕН СЪСТАВ

Enbrel 25 mg инжекционен разтвор в предварително напълнена спринцовка

Всяка предварително напълнена спринцовка съдържа 25 mg етанерцепт (etanercept).

Enbrel 50 mg инжекционен разтвор в предварително напълнена спринцовка

Всяка предварително напълнена спринцовка съдържа 50 mg етанерцепт (etanercept).

Етанерцепт е рецептор за човешки тумор-некротизиращ фактор, р75 Fc фузионен протеин, получен чрез рекомбинантна ДНК технология в експресираща система от бозайник от яйчник на китайски хамстер (СНО).

За пълния списък на помощните вещества вижте точка 6.1.

3. ЛЕКАРСТВЕНА ФОРМА

Инжекционен разтвор

Разтворът е бистър и безцветен до бледожълт или бледокафяв.

4. КЛИНИЧНИ ДАННИ

4.1 Терапевтични показания

Ревматоиден артрит

Enbrel в комбинация с метотрексат е показан за лечение на умерено тежък до тежък активен ревматоиден артрит при възрастни, когато отговорът на модифициращи болестта антиревматоидни лекарства, включително метотрексат (освен ако е противопоказан), не е достатъчен.

Enbrel може да се прилага като монотерапия в случай на непоносимост към метотрексат или когато продължителното лечение с метотрексат е неподходящо.

Enbrel е показан също при лечението на тежък, активен и прогресиращ ревматоиден артрит при възрастни, които не са лекувани преди това с метотрексат.

Доказано е, че Enbrel, самостоятелно или в комбинация с метотрексат, понижава скоростта на прогресия на увреждането на ставите, оценено чрез рентгенографско изследване, и че подобрява физическите функции.

Ювенилен идиопатичен артрит

Лечение на полиартрит (с положителен или отрицателен ревматоиден фактор) и разширен олигоартрит при деца и юноши на възраст 2 години и повече, които са имали недостатъчен отговор или са се оказали с непоносимост към метотрексат.

Лечение на псориатичен артрит при юноши на възраст 12 години и повече, които са имали недостатъчен отговор или са с доказана непоносимост към метотрексат.

Лечение на ентезит-свързан артрит при юноши на възраст 12 години и повече, които са имали недостатъчен отговор или са с доказана непоносимост към конвенционалната терапия.

Псориатичен артрит

Лечение на активен и прогресиращ псориатичен артрит при възрастни, когато отговорът към предишната модифицираща болестта антиревматична лекарствена терапия е бил недостатъчен. Доказано е, че Enbrel подобрява физическите функции при пациенти с псориатичен артрит и че намалява скоростта на прогресия на увреждането на периферните стави, оценено чрез рентгенографско изследване, при пациенти с подвидове на заболяването, изразяващи се в симетричен полиартрит.

Аксиален спондилоартрит

Анкилозиращ спондилит (АС)

Лечение на тежък активен анкилозиращ спондилит при възрастни, които са имали недостатъчен отговор към конвенционалната терапия.

Аксиален спондилоартрит без рентгенографски промени

Лечение на тежък аксиален спондилоартрит без рентгенографски промени при възрастни, с обективни признаци на възпаление, демонстрирани чрез повишен С-реактивен протеин (CRP) и/или данни от ядрено-магнитен резонанс (ЯМР), които са показали недостатъчен отговор към нестероидни противовъзпалителни средства (НСПВС).

Плакатен псориазис

Лечение на умерен до тежък плакатен псориазис при възрастни, които не са отговорили, имали са противопоказания или са с непоносимост към друг вид системна терапия, включително циклоспорин, метотрексат или псорален и UVA лъчи (PUVA) (вж. точка 5.1).

Плакатен псориазис в детска възраст

Лечението на хроничен тежък плакатен псориазис при деца и юноши на възраст от 6 години нагоре, които са неадекватно контролирани, или имат непоносимост към други системни терапии или фототерапии.

4.2 Дозировка и начин на приложение

Лечението с Enbrel трябва да се започне и да се следи от лекари специалисти по диагностика и лечение на ревматоиден артрит, ювенилен идиопатичен артрит, псориатичен артрит, анкилозиращ спондилит, аксиален спондилоартрит без рентгенографски промени, плакатен псориазис или плакатен псориазис в детска възраст. На пациентите, лекувани с Enbrel, трябва да бъде предоставена карта на пациента.

Enbrel се предлага в количество на активното вещество от 10, 25 и 50 mg.

Дозировка

Ревматоиден артрит

Препоръчваната доза е 25 mg Enbrel, прилагани два пъти седмично. В други случаи 50 mg, прилагани един път седмично, също са доказано безопасни и ефективни (вж. точка 5.1).

Псориатичен артрит, анкилозиращ спондилит и аксиален спондилоартрит без рентгенографски промени

Препоръчваната доза е 25 mg Enbrel, прилагани два пъти седмично, или 50 mg, прилагани един път седмично.

За всички посочени по-горе показания наличните данни предполагат, че клиничен отговор обикновено се постига в рамките на 12 седмици лечение. Трябва много внимателно да се обмисли продължаване на терапията при пациент, който не се повлиява в рамките на този период.

Плакатен псориазис

Препоръчваната доза Enbrel е 25 mg, прилагани два пъти седмично, или 50 mg, прилагани веднъж седмично. Като алтернатива могат да се прилагат 50 mg два пъти седмично до 12 седмици, последвани, ако е необходимо, от доза от 25 mg два пъти седмично или 50 mg веднъж седмично. Лечението с Enbrel трябва да продължи до постигане на ремисия, за максимум 24 седмици. За някои възрастни пациенти може да е подходящо продължаване на лечението след 24 седмици (вж. точка 5.1). Лечението трябва да се спре при пациентите, които не показват никакъв отговор след 12 седмици. Ако е показано повторно лечение с Enbrel, трябва да се спазват същите насоки за продължителността на лечението. Дозата трябва да бъде 25 mg два пъти седмично или 50 mg веднъж седмично.

Специални популации

Бъбречно и чернодробно увреждане

Не се налага адаптиране на дозата.

Старческа възраст

Не се налага адаптиране на дозата. Дозировката и начинът на приложение са едни и същи за възрастни от 18-64 години.

Педиатрична популация

Дозата на Enbrel е на база телесно тегло на педиатрични пациенти. Пациенти с тегло под 62,5 kg трябва да бъдат прецизно дозирани на база mg/kg, като се използват формите прах и разтворител за инжекционен разтвор или прах за инжекционен разтвор (вж. по-долу за прилагане за конкретни показания). Пациенти с тегло 62,5 kg или повече могат да бъдат дозирани, като се използва предварително напълнена спринцовка с фиксирана доза или предварително напълнена писалка.

Безопасността и ефикасността на Enbrel при деца на възраст под 2 години не са установени. Липсват данни.

Ювенилен идиопатичен артрит

Препоръчваната доза е 0,4 mg/kg (до максимум 25 mg на доза), прилагани два пъти седмично като подкожна инжекция с интервал от 3-4 дни между дозите или 0,8 mg/kg (до максимум 50 mg на доза), прилаган веднъж седмично. Трябва да се обмисли преустановяване на лечението при пациенти, които не показват отговор след 4 месеца.

Дозовата форма с количество на активното вещество 10 mg във флакон може да бъде подходяща за приложение при деца с ювенилен идиопатичен артрит и с тегло под 25 kg.

Не са провеждани официални клинични изпитвания при деца на възраст от 2 до 3 години. Въпреки това, ограничените данни за безопасност, получени от пациентски регистър предполагат, че профилът на безопасност при деца от 2 до 3 години е подобен на този при възрастни и при деца на възраст 4 и повече години, при дози от 0,8 mg/kg седмично подкожно (вж. точка 5.1).

Като цяло няма съответна употреба на Enbrel при деца на възраст под 2 години с показание ювенилен идиопатичен артрит.

Плакатен псориазис в детска възраст (на възраст 6 и повече години)

Препоръчаната доза е 0,8 mg/kg (до максимум 50 mg на доза) веднъж седмично за максимум 24 седмици. Лечението трябва да се преустанови при пациенти, които не показват отговор след 12 седмици.

Ако е показано повторно лечение с Enbrel, трябва да се следват горните указания за продължителност на лечението. Дозата трябва да е 0,8 mg/kg (до максимум 50 mg на доза) веднъж седмично.

Като цяло няма съответна употреба на Enbrel при деца на възраст под 6 години при показание плакатен псориазис.

Начин на приложение

Enbrel се прилага чрез подкожна инжекция (вж. точка 6.6).

Подробни указания за приложение са дадени в листовката, точка 7 „Указания за употреба”. Подробни указания относно възникнали грешки в прилагането или при промени в планирането на дозите, включително при пропуснати дози, са дадени в точка 3 на листовката.

4.3 Противопоказания

Свръхчувствителност към активното вещество или към някое от помощните вещества, изброени в точка 6.1.

Сепсис или риск от сепсис.

Лечение с Enbrel не трябва да се започва при пациенти с активни инфекции, включително хронични или локализиращи инфекции.

4.4 Специални предупреждения и предпазни мерки при употреба

За да се подобри проследимостта на биологичните лекарствени продукти, името и партидният номер на приложения продукт трябва ясно да се записват (или посочат) в картоната на пациента.

Инфекции

Пациентите трябва да бъдат оценявани за инфекции преди, по време на и след лечението с Enbrel, като се има предвид, че средният елиминационен полуживот на етанерцепт е приблизително 70 часа (диапазон 7 до 300 часа).

При употреба на Enbrel се съобщава за сериозни инфекции, сепсис, туберкулоза и опортюнистични инфекции, включително инвазивни гъбични инфекции, листериоза и легионелоза (вж. точка 4.8). Тези инфекции се дължат на бактерии, микобактерии, гъбички, вируси и паразити (включително протозоа). В някои случаи определени гъбични и други опортюнистични инфекции не са били разпознати, което е довело до забавяне на подходящото лечение и понякога до смърт. При оценяване на пациентите за инфекции трябва да се има предвид риска на пациента за съветни опортюнистични инфекции (напр. експозиция на ендемични микози).

Пациентите, които развиват нова инфекция, докато са на лечение с Enbrel, трябва да се наблюдават внимателно. Приложението на Enbrel трябва да се спре, ако пациентът развие сериозна инфекция. Безопасността и ефикасността на Enbrel при пациенти с хронични инфекции не са оценявани. Лекарите трябва да подхождат внимателно, когато разглеждат употребата на Enbrel при пациенти с анамнеза за рецидивиращи или хронични инфекции или със съпътстващи заболявания, които могат да предразположат пациентите към инфекции като напреднал или лошо контролиран диабет.

Туберкулоза

При пациенти, лекувани с Enbrel, се съобщават случаи на активна туберкулоза, включително милиарна туберкулоза и туберкулоза с извънбелодробна локализация.

Преди започване на лечението с Enbrel всички пациенти трябва да бъдат изследвани както за активна, така и за неактивна („латентна“) туберкулоза. Изследването трябва да включва обстойна анамнеза с лична анамнеза за туберкулоза или възможни предхождащи контакти с туберкулоза и минала и/или настояща имуносупресивна терапия. Трябва да се извършат съответните скринингови изследвания, т.е. кожен тест с туберкулин и рентгенография на гръдния кош, на всички пациенти (може да се прилагат местните препоръки). Препоръчва се провеждането на тези тестове да се записва в картата на пациента. Напомня се на предписващите за риск от фалшиво-отрицателни резултати при кожен туберкулинов тест, особено при тежко болни или имунокомпрометирани пациенти.

Ако се установи активна туберкулоза, не трябва да се започва лечение с Enbrel. При установяване на неактивна („латентна“) туберкулоза, преди започване на лечението с Enbrel, трябва да се започне лечение за латентна туберкулоза с противотуберкулозни средства, в съответствие с местните препоръки. При това положение трябва много внимателно да се прецени съотношението полза/риск от лечение с Enbrel.

Всички пациенти трябва да бъдат инструктирани да потърсят медицинска помощ при наличие на признаци/симптоми (напр. продължителна кашлица, отслабване/загуба на тегло, субфебрилитет), които настъпват по време на или след лечение с Enbrel и предполагат наличие на туберкулозна инфекция.

Реактивация на хепатит В

При пациенти, вече инфектирани с вируса на хепатит В (HBV) и лекувани едновременно с TNF-антагонисти, в т. ч. Enbrel, се съобщава за реактивиране на хепатит В. Това включва съобщения за реактивиране на хепатит В при пациенти, които са били анти-HBc положителни, но HBsAg отрицателни. Преди започване на лечение с Enbrel пациентите трябва да бъдат изследвани за наличие на инфекция с HBV. Пациенти, които се окажат положителни за инфекция с HBV, трябва да бъдат консултирани от лекар с опит в лечението на хепатит В. Необходимо е повишено внимание, когато се прилага Enbrel при пациенти, вече инфектирани с HBV. Такива пациенти трябва да се проследяват за признаци и симптоми на активна HBV инфекция в хода на лечението и в продължение на няколко седмици след прекратяването му. Не са налични съответни данни от едновременно лечение с противовирусни препарати и TNF-антагонисти при пациенти, инфектирани с HBV. При пациенти, които развият инфекция с HBV, приложението на Enbrel трябва да бъде спряно и да се започне ефективна противовирусна терапия с подходящо поддържащо лечение.

Влошаване на хепатит С

Има съобщения за влошаване на хепатит С при пациенти, получаващи Enbrel. Enbrel трябва да се прилага внимателно при пациенти с анамнеза за хепатит С.

Съпътстващо лечение с анакинра

Съвместното приложение на Enbrel и анакинра е свързано с повишен риск от сериозни инфекции и неутропения в сравнение само с Enbrel. Тази комбинация не показва повишена клинична полза. Ето защо комбинираната употреба на Enbrel и анакинра не се препоръчва (вж. точки 4.5 и 4.8).

Съпътстващо лечение с абатацепт

При клинични проучвания съпътстващото лечение с Enbrel и абатацепт води до увеличена честота на сериозни нежелани реакции. Тази комбинация не е показала повишена клинична полза; употребата ѝ не се препоръчва (вж. точка 4.5).

Алергични реакции

Често се съобщават алергични реакции, свързани с приложението на Enbrel. Алергичните реакции включват ангиоедем и уртикария. Възникват и сериозни реакции. Ако възникне сериозна алергична или анафилактична реакция, лечението с Enbrel трябва незабавно да се спре и да се започне подходяща терапия.

Покритието на иглата на предварително напълнената спринцовка съдържа латекс (сух естествен каучук), който може да причини реакции на свръхчувствителност, когато с него работят или когато Enbrel се прилага на хора с известна или възможна чувствителност към латекс.

Имуносупресия

Съществува възможност TNF-антагонистите, включително Enbrel, да повлияят защитата на гостоприемника срещу инфекции и малигнени заболявания, тъй като TNF медира възпалението и модулира клетъчните имунни отговори. При едно проучване при 49 възрастни пациенти с ревматоиден артрит, лекувани с Enbrel, липсват доказателства за потискане на свръхчувствителността от забавен тип, потискане на нивата на имуноглобулините или промяна в броя на популациите на ефекторните клетки.

Двама пациенти с ювенилен идиопатичен артрит развиват варицелна инфекция и признаци и симптоми на асептичен менингит, който отшумява без последствия. Пациентите със значителна експозиция на вируса на варицелата трябва временно да спрат терапията с Enbrel и да се помисли за профилактичното им лечение с имуноглобулин срещу варицела зостер.

Не са оценявани безопасността и ефикасността на Enbrel при пациенти с имуносупресия.

Злокачествени и лимфопролиферативни заболявания

Солидни тумори и злокачествени кръвни заболявания (с изключение на рак на кожата)

В постмаркетинговия период също са получени съобщения за различни злокачествени заболявания (включително карцином на гърдата и белия дроб и лимфом) (вж. точка 4.8).

При контролираните части на клинични проучвания на TNF-антагонистите се наблюдават повече случаи на лимфом при пациентите, получаващи TNF-антагонист, в сравнение с контролните пациенти. Честотата обаче е ниска и периодът на проследяване на пациентите на плацебо е по-къс отколкото за пациентите, получаващи терапия с TNF-антагонист. От постмаркетинговия опит се съобщават случаи на левкемия при пациенти, лекувани с TNF-антагонисти. Съществува повишен фонов риск от лимфом и левкемия при пациенти с ревматоиден артрит с продължително, високоактивно, възпалително заболяване, което усложнява оценката на риска.

Въз основа на настоящите познания не може да се изключи евентуален риск от развитие на лимфоми, левкемия или други хематопоеични злокачествени заболявания или злокачествени солидни тумори при пациенти, лекувани с TNF-антагонист. Трябва да се подхожда с повишено внимание, когато се разглежда терапия с TNF-антагонисти при пациенти с анамнеза за злокачествени заболявания или когато се обсъжда продължаващо лечение при пациенти, които развиват злокачествено заболяване.

От постмаркетинговия опит се съобщава за злокачествени заболявания, някои от които с фатален изход, при деца, юноши и млади хора (до 22-годишна възраст), лекувани с TNF-антагонисти (започване на терапията \leq 18-годишна възраст), включително с Enbrel. Приблизително

половината от случаите са лимфони. Останалите случаи представляват различни злокачествени заболявания и включват редки злокачествени заболявания, обичайно свързани с имunosупресия. Не може да се изключи риск от развитие на злокачествени заболявания при деца и юноши, лекувани с TNF-антагонисти.

Кожен рак

При пациенти, лекувани с TNF-антагонисти, в т.ч. Enbrel, се съобщава за меланомен и немеланомен кожен рак (NMSC). В постмаркетинговия период много рядко при пациенти, лекувани с Enbrel, се съобщава за Меркел-клетъчен карцином. Препоръчват се периодични дерматологични прегледи на всички пациенти, особено за онези с рискови фактори за кожен рак.

Комбинирането на резултатите от контролираните клинични проучвания показва, че повечето случаи на NMSC се наблюдават при пациенти, получаващи Enbrel, особено при тези с псориазис, в сравнение с контролната група пациенти.

Ваксинации

Не трябва да се прилагат живи ваксини заедно с Enbrel. Липсват налични данни за вторично предаване на инфекцията от живите ваксини при пациенти, получаващи Enbrel. При едно двойносляпо, плацебо-контролирано, рандомизирано клинично проучване при възрастни пациенти с псориатичен артрит 184 пациенти получават също поливалентна пневмококова полизахаридна ваксина на седмица 4. При това проучване повечето пациенти с псориатичен артрит, получаващи Enbrel, са в състояние да изградят ефективен В-клетъчен имуен отговор към пневмококовата полизахаридна ваксина, но титрите като цяло са умерено по-ниски и по-малко пациенти имат двукратно повишение на титрите в сравнение с пациентите, които не получават Enbrel. Клиничната значимост на това е неизвестна.

Образуване на автоантитела

Лечението с Enbrel може да доведе до образуването на автоимунни антитела (вж. точка 4.8).

Хематологични реакции

При пациентите, лекувани с Enbrel, се съобщават редки случаи на панцитопения и много редки случаи на апластична анемия, някои с фатален изход. Трябва да се подхожда внимателно при пациентите, лекувани с Enbrel, които имат предхождаща анамнеза за кръвни заболявания. Всички пациенти и родители/болногледачи трябва да бъдат посъветвани, че ако пациентът развие признаци и симптоми, предполагащи кръвни заболявания или инфекции (напр. персистиращ фебрилитет, възпалено гърло, поява на синини, кръвоизлив, бледност), докато е на Enbrel, те трябва да потърсят незабавна медицинска консултация. Такива пациенти трябва бързо да се изследват, включително пълна кръвна картина. Ако кръвните заболявания се потвърдят, Enbrel трябва да се спре.

Неврологични нарушения

Съществуват редки съобщения за демиелинизиращи заболявания на ЦНС при пациенти, лекувани с Enbrel (вж. точка 4.8). Освен това има редки съобщения за периферни демиелинизиращи полиневропатии (включително синдром на Guillain-Barré, хронична възпалителна демиелинизираща полиневропатия, демиелинизираща полиневропатия и мултифокална моторна невропатия). Въпреки че не са провеждани клинични проучвания, които да оценяват лечението с Enbrel при пациенти с множествена склероза, клиничните проучвания на други TNF антагонисти при пациенти с множествена склероза показват повишение на активността на заболяването. Препоръчва се внимателна оценка на съотношението риск/полза, включително неврологична оценка, когато се предписва Enbrel на пациенти с предшестващо или новопоявило се демиелинизиращо заболяване или на тези, за които се приема, че имат повишен риск от развитие на демиелинизиращо заболяване.

Комбинирана терапия

При едно контролирано клинично проучване с продължителност от две години при пациенти с ревматоиден артрит комбинацията от Enbrel и метотрексат не води до неочаквани находки по отношение на безопасността и профилът на безопасност на Enbrel, когато се прилага в комбинация с метотрексат, е сходен с профилите, които се съобщават от проучвания с Enbrel и метотрексат самостоятелно. В ход са дългосрочни проучвания за оценка на безопасността на комбинацията. Не е установена дългосрочната безопасност на Enbrel в комбинация с други модифициращи болестта антиревматоидни средства (МБАРС).

Не е проучвана употребата на Enbrel в комбинация с други видове системна терапия или фототерапия за лечение на псориазис.

Бъбречно и чернодробно увреждане

Въз основа на фармакокинетичните данни (вж. точка 5.2) не е необходимо адаптиране на дозата при пациенти с бъбречно или чернодробно увреждане. Клиничният опит с такива пациенти е ограничен.

Застойна сърдечна недостатъчност (Сърдечна недостатъчност, застойна)

Лекарите трябва да подхождат предпазливо, когато използват Enbrel при пациенти, които имат застойна сърдечна недостатъчност (ЗСН). Има постмаркетингови съобщения за влошаване на ЗСН със или без конкретни провокиращи фактори при пациенти, приемащи Enbrel. Получени са и редки (< 0,1%) съобщения за новопоявила се ЗСН, включително ЗСН при пациенти без известно предшестващо сърдечно-съдово заболяване. Някои от тези пациенти са били на възраст под 50 години. Две големи клинични проучвания, оценяващи употребата на Enbrel при лечението на ЗСН, са приключили преждевременно поради липсата на ефикасност. Въпреки че не са окончателни, данните от едно от тези проучвания предполагат евентуална тенденция към влошаване на ЗСН при пациентите, разпределени за лечение с Enbrel.

Алкохолен хепатит

При фаза II на рандомизирано, плацебо-контролирано проучване при 48 хоспитализирани пациенти, лекувани с Enbrel или плацебо за умерено тежък до тежък хепатит, Enbrel не е ефикасен, а смъртността при пациентите, лекувани с Enbrel е значимо по-висока след 6 месеца. Следователно, Enbrel не трябва да се използва за лечение на пациенти с алкохолен хепатит. Лекарите трябва да подхождат предпазливо, когато използват Enbrel при пациенти, които страдат също от умерено тежък до тежък алкохолен хепатит.

Грануломатоза на Wegener

Едно плацебо-контролирано проучване, при което 89 възрастни пациенти са лекувани с Enbrel в допълнение към стандартната терапия (включваща циклофосфамид или метотрексат и глюкокортикостероиди) за средна продължителност от 25 месеца, не показва, че Enbrel е ефективно лечение за грануломатозата на Wegener. Честотата на различните видове нежекожни злокачествени заболявания е значително по-висока при пациентите, лекувани с Enbrel, отколкото в контролната група. Enbrel не се препоръчва за лечение на грануломатозата на Wegener.

Хипогликемия при пациенти, лекувани за диабет

Има съобщения за хипогликемия след започване на лечение с Enbrel при пациенти, получаващи лечение за диабет, което налага намаляване на противодиабетните лекарства при някои от тези пациенти.

Специални популации

Старческа възраст

При фаза III проучвания при ревматоиден артрит, псориатичен артрит и анкилозиращ спондилит при пациенти на 65 или повече години, които са получавали Enbrel като цяло не са наблюдавани различия в нежеланите събития, сериозните нежелани събития и сериозните инфекции, в сравнение с по-младите пациенти. Трябва обаче да се подхожда внимателно при лечение на пациенти в старческа възраст и да се обръща особено внимание по отношение на възникването на инфекции.

Педиатрична популация

Ваксинации

Препоръчва се педиатричните пациенти, ако е възможно, да получат всички имунизации съгласно настоящите имунизационни насоки преди започване на лечение с Enbrel (вж. по-горе Ваксинации).

Съдържание на натрий

Този лекарствен продукт съдържа по-малко от 1 mmol натрий (23 mg) на дозова единица. Пациентите на диета с ниско съдържание на натрий може да бъдат информирани, че този лекарствен продукт практически не съдържа натрий.

4.5 Взаимодействие с други лекарствени продукти и други форми на взаимодействие

Съпътстващо лечение с анакинра

При възрастни пациенти, лекувани с Enbrel и анакинра, се наблюдава по-висока честота на сериозните инфекции в сравнение с пациентите, лекувани или само с Enbrel, или само с анакинра (анамнестични данни).

Освен това при едно двойносляпо плацебо-контролирано проучване при възрастни пациенти, получаващи базово метотрексат, при пациентите, лекувани с Enbrel и анакинра, се наблюдава по-висока честота на сериозните инфекции (7%) и неутропения отколкото при пациентите, лекувани с Enbrel (вж. точки 4.4 и 4.8). Комбинацията от Enbrel и анакинра не показва повишена клинична полза и затова не се препоръчва.

Съпътстващо лечение с абатацепт

При клинични проучвания съпътстващото лечение с Enbrel и абатацепт води до увеличена честота на сериозни нежелани реакции. Тази комбинация не е показала повишена клинична полза; употребата ѝ не се препоръчва (вж. точка 4.4).

Съпътстващо лечение със сулфасалазин

При едно клинично проучване при възрастни пациенти, които са получавали установени дози сулфасалазин, към които се добавя Enbrel, пациентите в групата на комбинирана терапия получават статистически значимо понижение на средния брой левкоцити в сравнение с групите, лекувани с Enbrel или сулфасалазин самостоятелно. Клиничното значение на това взаимодействие не е известно. Лекарите трябва да подхождат с повишено внимание, когато обмислят комбинирана терапия със сулфасалазин.

Липса на взаимодействия

При клиничните проучвания не са наблюдавани взаимодействия, когато Enbrel се прилага с глюкокортикоиди, салицилати (с изключение на сулфасалазин), нестероидни противовъзпалителни средства (НСПВС), аналгетици или метотрексат. Вижте точка 4.4 за съвет за ваксинацията.

Не са наблюдавани клинично значими фармакокинетични взаимодействия с други лекарства в проучвания с метотрексат, дигоксин или варфарин.

4.6 Фертилитет, бременност и кърмене

Жени с детероден потенциал

Жените с детероден потенциал трябва да обмислят използването на подходяща контрацепция, за да избегнат забременяване по време на терапията с Enbrel и в рамките на 3 седмици след прекратяване на терапията.

Бременност

Проучванията за токсичност върху развитието, проведени при плъхове и зайци, не показват никакви доказателства за увреждане на фетуса или новородените плъхчета поради етанерцепт. Ефектите на етанерцепт върху изходите от бременността са изследвани в две обсервационни кохортни проучвания. В едно обсервационно проучване, сравняващо бременност с експозиция на етанерцепт (n=370) през първия триместър, с бременност без експозиция на етанерцепт или други TNF-антагонисти (n=164) (коригирано съотношение на шансовете 2,4; 95% CI: 1,0–5,5), е установена по-висока честота на тежките вродени дефекти. Типовете тежки вродени дефекти са съответствали на най-често съобщаваните в общата популация и не е установен конкретен модел на аномалиите. Не се наблюдава промяна в честотата на спонтанни аборти, мъртво раждане или леки малформации. В друго обсервационно проучване – мултинационално проучване по регистър, сравняващо риска от нежелан изход от бременността при жени с експозиция на етанерцепт през първите 90 дни на бременността (n=425) с този при жени с експозиция на небиологични лекарства (n=3 497), не се наблюдава повишен риск от тежки вродени дефекти (некоригирано съотношение на шансовете [OR] = 1,22; 95% CI: 0,79–1,90; коригирано OR = 0,96; 95% CI: 0,58–1,60, след корекция за държава, заболяване на майката, паритет, възраст на майката и тютюнопушене през ранната бременност). В това проучване също така не се наблюдава повишен риск от леки вродени дефекти, преждевременно раждане, мъртво раждане или инфекции през първата година от живота при кърмачета, родени от жени с експозиция на етанерцепт по време на бременността. Enbrel трябва да се използва по време на бременност само при категорична необходимост.

Етанерцепт преминава през плацентата и се открива в серума на кърмачета, чиито майки са лекувани с Enbrel по време на бременността. Клиничното значение на този факт не е известно, обаче кърмачетата може да са изложени на повишен риск от инфекция. Обикновено не се препоръчва прилагането на живи ваксини на кърмачета до 16 седмици след последната доза Enbrel на майката.

Кърмене

При лактиращи плъхове след подкожно приложение етанерцепт се екскретира в кърмата и се открива в серума на малките плъхчета. Ограничена информация от публикуваната литература сочи, че етанерцепт се открива в ниски нива в кърмата при хора. Може да се обмисли употребата на етанерцепт по време на кърмене, като се вземат предвид ползата от кърменето за детето и ползата от терапията за жената.

Независимо че се очаква системната експозиция на кърмачето да бъде ниска, тъй като етанерцепт се разгражда значително в стомашно-чревния тракт, наличните данни относно системната експозиция на кърмачето са ограничени. Следователно приложението на живи ваксини (напр. БЦЖ) на кърмачето, когато майката получава етанерцепт, може да се обмисли 16 седмици след спиране на кърменето (или на по-ранен етап, ако серумните нива на етанерцепт при кърмачето са неустановими).

Фертилитет

Липсват предклинични данни за пери- и постнаталната токсичност на етанерцепт и за ефектите на етанерцепт върху фертилитета и общите репродуктивни възможности.

4.7 Ефекти върху способността за шофиране и работа с машини

Enbrel не повлиява или повлиява пренебрежимо способността за шофиране и работа с машини.

4.8 Нежелани лекарствени реакции

Обобщение на профила на безопасност

Най-често съобщаваните нежелани реакции са реакции на мястото на приложение (като болка, подуване, сърбеж, зачервяване и кървене от мястото на инжектиране), инфекции (като инфекции на горните дихателни пътища, бронхит, инфекции на пикочния мехур и инфекции на кожата), главоболие, алергични реакции, образуване на автоантитела, сърбеж и втрисане.

Сериозни нежелани реакции също са съобщавани за Enbrel. TNF-антагонисти, като Enbrel, повлияват имунната система и тяхната употреба може да засегне защитните механизми на организма срещу инфекция и рак. Сериозните инфекции засягат по-малко от 1 на 100 пациенти, лекувани с Enbrel. Съобщенията включват фатални и животозастрашаващи инфекции и сепсис. При употребата на Enbrel са съобщавани също различни случаи на малигнени заболявания, включително рак на гърдата, белия дроб, кожата и лимфните възли (лимфом).

Съобщавани са също сериозни хематологични, неврологични и автоимунни реакции. Те включват редки съобщения за панцитопения и много редки съобщения за апластична анемия. Случаи на централна и периферна демиелинизация са наблюдавани рядко и респективно много рядко при приложение на Enbrel. Има редки съобщения за лупус, състояния, свързани с лупус и васкулит.

Табличен списък на нежеланите реакции

Следният списък от нежелани реакции се основава на опита от клиничните проучвания и на постмаркетинговия опит.

За всяка система от органи нежеланите реакции са изброени под означения за честота (брой пациенти, за които се очаква да получат реакцията), като се използват следните категории: много чести ($\geq 1/10$); чести ($\geq 1/100$ до $< 1/10$); нечести ($\geq 1/1000$ до $< 1/100$); редки ($\geq 1/10\ 000$ до $< 1/1000$); много редки ($< 1/10\ 000$); с неизвестна честота (от наличните данни не може да бъде направена оценка).

Системо- органен клас	Много Чести ≥ 1/10	Чести ≥ 1/100 до < 1/10	Нечести ≥ 1/1 000 до < 1/100	Редки ≥ 1/10 000 до < 1/1 000	Много редки < 1/10 000	С неизвестн а честота (от наличнит е данни не може да бъде направен а оценка)
Инфекции и инфестации	Инфекц ия (включи телно инфекци я на горните дихател ни пътища, bronхит , цистит, кожна инфекци я)*		Сериозни инфекции (включително пневмония, целулит, бактериален артрит, сепсис и паразитна инфекция)*	Туберкулоза, опортюнисти чна инфекция (включително инвазивни гъбични, протозойни, бактериални, атипични микобактериа лни, вирусни инфекции и <i>Legionella</i>)*		Реактивир ане на хепатит В, <i>listeria</i>
Неоплазми – доброкачеств ени, злокачествен и и неопределени (включително кисти и полипи)			Немеланомен кожен рак* (вж. точка 4.4)	Злокачествен меланом (вж. точка 4.4), лимфом, левкемия		Меркел- клетъчен карцином (вж. точка 4.4), сарком на Kaposi
Нарушения на кръвта и лимфната система			Тромбоцитопени я, анемия, левкопения, неутропения	Панцитопени я*	Апластична анемия*	Хемофаго цитна лимфохи стиоцитоза (синдром на активиран е на макрофаг ите)*
Нарушения на имунната система		Алергични реакции (вж. Нарушения на кожата и подкожната тъкан), образуване на автоантитела *	Васкулит (включително васкулит, позитивен за антитела срещу неутрофилите в цитоплазмата)	Сериозни алергични/ан афилактични реакции (включително ангиоедем, bronхоспазъм , саркоидоза		Влошаван е на симптомит е на дерматоми озит
Нарушения на нервната система	Главобо лие			Демиелинизи раци процеси на ЦНС, предполагащ и множествена склероза или локализирани демиелинизи раци		

Системо- органичен клас	Много Чести ≥ 1/10	Чести ≥ 1/100 до < 1/10	Нечести ≥ 1/1 000 до < 1/100	Редки ≥ 1/10 000 до < 1/1 000	Много редки < 1/10 000	С неизвестн а честота (от наличнит е данни не може да бъде направен а оценка)
				състояния като неврит на зрителния нерв и трансверзален миелит (вж. точка 4.4), случаи на периферна демиелинизация, включително синдром на Guillain-Barré, хронична възпалителна демиелинизация, полиневропатия, демиелинизация, полиневропатия и мултифокална моторна невропатия (вж. точка 4.4), гърч		
Нарушения на очите			Увеит, склерит			
Сърдечни нарушения			Влошаване на сърдечна недостатъчност, застойна (вж. точка 4.4)	Новопоявила се сърдечна недостатъчност, застойна (вж. точка 4.4)		
Респираторни, гръдни и медиастинални нарушения				Интерстициална белодробна болест (включително пневмонит и белодробна фиброза)*		
Стомашно-чревни нарушения			Възпалително заболяване на червата			
Хепатобилиарни нарушения			Повишени чернодробни ензими*	Автоимунен хепатит*		

Системо- органен клас	Много Чести ≥ 1/10	Чести ≥ 1/100 до < 1/10	Нечести ≥ 1/1 000 до < 1/100	Редки ≥ 1/10 000 до < 1/1 000	Много редки < 1/10 000	С неизвестн а честота (от наличнит е данни не може да бъде направен а оценка)
Нарушения на кожата и подкожната тъкан		Пруритус, обрив	Ангиоедем, псориазис (включително ново появил се или влошаване и пустулозен, предимно по дланите и ходилата), уртикария, псориазиформен обрив	Синдром на Stevens- Johnson, кожен васкулит (включително хиперсензити вен васкулит), еритема мултиформе, лихеноидни реакции	Токсична епидермалн а некролиза	
Нарушения на мускулно- скелетната система и съединителна та тъкан				Кожен лупус еритематодес, подостър кожен лупус еритематодес, лупус- подобен синдром		
Нарушения на бъбреците и пикочните пътища						Гломерул онефрит
Общи нарушения и ефекти на мястото на приложение	Реакции на инжекци онното място (включи телно кървене, посиняв ане, еритем, сърбеж, болка, подуван е)*	Пирексия				

*вж. по-долу Описание на избрани нежелани реакции

Описание на избрани нежелани реакции

Злокачествени и лимфопрлиферативни заболявания

Наблюдавани са сто двадесет и девет (129) случаи на различни видове нови злокачествени заболявания при 4 114 пациенти с ревматоиден артрит, лекувани при клиничните проучвания с Enbrel за максимум приблизително 6 години, включително 231 пациенти, лекувани с Enbrel в комбинация с метотрексат при 2-годишното активно-контролирано проучване. Наблюдаваните честоти и заболеваемостта при тези клинични проучвания са сходни с очакваните за изследваната популация. Съобщават се общо 2 случая на злокачествени заболявания при

клиничните проучвания с продължителност от приблизително 2 години, включващи 240 лекувани с Enbrel пациенти с псориазисен артрит. При клиничните проучвания, провеждани за повече от 2 години с 351 пациенти с анкилозиращ спондилит, се съобщават 6 случая на злокачествени заболявания при лекуваните с Enbrel пациенти. В група от 2 711 пациенти с плакетен псориазис, лекувани с Enbrel в двойнослепи и открити проучвания за максимум 2,5 години, се съобщават 30 случая на злокачествени заболявания и 43 случая на немеланомен кожен рак.

В група от 7 416 пациенти, лекувани с Enbrel при клиничните проучвания с ревматоиден артрит, псориазисен артрит, анкилозиращ спондилит и псориазис, се съобщават 18 случая на лимфоми.

В постмаркетинговия период също са получени съобщения за различни злокачествени заболявания (включително карцином на гърдата и белия дроб и лимфом) (вж. точка 4.4).

Реакции на инжекционното място

В сравнение с пациентите на плацебо пациентите с ревматични заболявания, лекувани с Enbrel, имат значително по-висока честота на реакциите на инжекционното място (36% спрямо 9%). Реакциите на инжекционното място обикновено възникват през първия месец. Средната продължителност е приблизително 3 до 5 дни. За повечето реакции на инжекционното място в лечебните групи на Enbrel не се прилага никакво лечение и повечето пациенти, на които е прилагано лечение, получават препарати за локално приложение като кортикостероиди или перорални антихистаминови средства. Освен това някои пациенти развиват повторни реакции на инжекционното място, които се характеризират с кожна реакция на последното място на инжектиране заедно с едновременна поява на реакции на предишните инжекционни места. Тези реакции по правило са преходни и не се появяват повторно с лечението.

При контролираните проучвания на пациенти с плакетен псориазис приблизително 13,6% от пациентите, лекувани с Enbrel, развиват реакции на инжекционното място в сравнение с 3,4% от получавалите плацебо пациенти през първите 12 седмици от лечението.

Сериозни инфекции

При плацебо-контролираните проучвания не се наблюдава никакво повишение на честотата на сериозните инфекции (фатални, животозастрашаващи или налагащи хоспитализация или интравенозни антибиотици). Сериозни инфекции възникват при 6,3% от пациентите с ревматоиден артрит, лекувани с Enbrel за максимум 48 месеца. Те включват абсцес (на различни места), бактериемия, бронхит, бурсит, целулит, холецистит, диария, дивертикулит, ендокардит (подозиран), гастроентерит, хепатит В, херпес зостер, рани на подбедриците, инфекции на устната кухина, остеомиелит, отит, перитонит, пневмония, пиелонефрит, сепсис, септичен артрит, синусит, кожна инфекция, кожни рани, инфекция на пикочните пътища, васкулит и ранева инфекция. При 2-годишното активно-контролирано проучване, при което пациентите са лекувани или само с Enbrel, или само с метотрексат, или с Enbrel в комбинация с метотрексат, честотите на сериозните инфекции са сходни между лечебните групи. Въпреки това не може да се изключи, че комбинацията от Enbrel с метотрексат може да е свързана с повишение в честотата на инфекциите.

Няма разлики в честотите на инфекциите между пациентите, лекувани с Enbrel, и тези, лекувани с плацебо за плакетен псориазис в плацебо-контролирани изпитвания с продължителност до 24 седмици. Сериозните инфекции, получени от лекуваните с Enbrel пациенти, включват целулит, гастроентерит, пневмония, холецистит, остеомиелит, гастрит, апендицит, стрептококов фасциит, миозит, септичен шок, дивертикулит и абсцес. При двойнослепите и открити проучвания с псориазисен артрит 1 пациент съобщава за сериозна инфекция (пневмония).

По време на лечението с Enbrel се съобщават сериозни и фатални инфекции. Съобщаваните патогени включват бактерии, микобактерии (включително туберкулоза), вируси и гъби. Някои възникват в рамките на няколко седмици след започване на лечение с Enbrel при пациенти, които имат съпътстващи заболявания (напр. диабет, застойна сърдечна недостатъчност, анамнеза за

активни или хронични инфекции) в допълнение към ревматоидния им артрит (вж. точка 4.4). Лечението с Enbrel може да повиши смъртността при пациенти с установен сепсис.

Съобщава се за опортюнистични инфекции във връзка с Enbrel, включително инвазивни гъбични, паразитни (включително протозойни), вирусни (включително *herpes zoster*), бактериални (включително *Listeria* и *Legionella*) и атипични микобактериални инфекции. В група от сборни данни от клинични проучвания общата честота на опортюнистичните инфекции е 0,09% за 15 402-те пациенти, получили Enbrel. Адаптираната спрямо експозицията честота е 0,06 случая на 100 пациентогодини. От постмаркетинговия опит приблизително половината от всички съобщени случаи на опортюнистични инфекции в света са инвазивни гъбични инфекции. Най-често съобщаваните инвазивни гъбични инфекции са били причинени от *Candida*, *Pneumocystis*, *Aspergillus* и *Histoplasma*. Инвазивни гъбични инфекции са причината за повече от половината от смъртните случаи сред пациентите, развили опортюнистични инфекции. Мнозинството от съобщенията за смъртен изход са при пациенти с пневмония, причинена от *Pneumocystis*, неуточнени системни гъбични инфекции и аспергилоза (вж. точка 4.4).

Автоантитела

В различни моменти от време са изследвани за автоантитела серумни проби от възрастни пациенти. От пациентите с ревматоиден артрит, изследвани за антинуклеарни антитела (ANA), процентът на пациентите, които са позитивни за нови ANA ($\geq 1:40$), е по-висок при пациентите, лекувани с Enbrel (11%) отколкото при получаващите плацебо пациенти (5%). Процентът на пациентите, които са позитивни за нови анти-двойноверижна ДНК антитела е също по-висок при радиоимунологично определяне (15% от пациентите, лекувани с Enbrel, в сравнение с 4% от получаващите плацебо пациенти) и при определяне с *Crithidia luciliae* (3% от пациентите, лекувани с Enbrel, в сравнение с нито един от получаващите плацебо пациенти). Процентът пациенти, лекувани с Enbrel, които развиват анти-кардиолипинови антитела, е повишен по сходен начин в сравнение с пациентите, получаващи плацебо. Влиянието на дългосрочното лечение с Enbrel върху развитието на автоимунни заболявания не е известно.

Има редки съобщения за пациенти, включително пациенти положителни за ревматоиден фактор, които развиват други автоантитела заедно с лупус-подобен синдром или обриви, които са съвместими с подострия кожен лупус или дискоидния лупус по клинична картина и от биопсия.

Панцитопения и апластична анемия

Има постмаркетингови съобщения за панцитопения и апластична анемия, някои от които с фатален изход (вж. точка 4.4).

Интерстициална белодробна болест

В контролираните клинични проучвания на етанерцепт при всички показания, честотата (процент на възникване) на интерстициална белодробна болест при пациентите, получаващи етанерцепт без съпътстващ метотрексат, е 0,06% (честота „редки“). В контролираните клинични проучвания, при които се допуска едновременно лечение с етанерцепт и метотрексат, честотата (процент на възникване) на интерстициална белодробна болест е 0,47% (честота „нечести“). Има постмаркетингови съобщения за интерстициална белодробна болест (включително пневмонит и пулмонална фиброза), понякога с фатален изход.

Съпътстващо лечение с анакинра

При проучвания, когато възрастни пациенти получават съпътстващо лечение с Enbrel плюс анакинра, се наблюдава по-висока честота на сериозните инфекции в сравнение с Enbrel самостоятелно и 2% от пациентите (3/139) развиват неутропения (абсолютен брой неутрофили $< 1000/\text{mm}^3$). Докато е с неутропения един пациент развива целулит, който отшумява след хоспитализирането (вж. точки 4.4 и 4.5).

Повишени чернодробни ензими

В двойнослепите периоди на контролираните клинични проучвания на етанерцепт при всички показания, честотата (процент на възникване) на нежелани събития „повишени чернодробни ензими“ при пациентите, получаващи етанерцепт без съпътстващ метотрексат, е 0,54% (честота

„нечести“). В двойнослепите периоди на контролираните клинични проучвания, при които се допуска едновременно лечение с етанерцепт и метотрексат, честотата (процент на възникване) на нежелани събития „повишени чернодробни ензими“ е 4,18% (честота „чести“).

Автоимунен хепатит

В контролираните клинични проучвания на етанерцепт при всички показания, честотата (процент на възникване) на автоимунен хепатит при пациентите, получаващи етанерцепт без съпътстващ метотрексат, е 0,02% (честота „редки“). В контролираните клинични проучвания, при които се допуска едновременно лечение с етанерцепт и метотрексат, честотата (процент на възникване) на автоимунен хепатит е 0,24% (честота „нечести“).

Педиатрична популация

Нежелани реакции при педиатрични пациенти с ювенилен идиопатичен артрит

По правило нежеланите реакции при педиатрични пациенти с ювенилен идиопатичен артрит са сходни по честота и вид с тези, наблюдавани при възрастни пациенти. Разликите от възрастните и други специални съображения се обсъждат в следващите абзаци.

Наблюдаваните видове инфекции в клиничните проучвания при пациенти с ювенилен идиопатичен артрит на възраст от 2 до 18 години по правило са леки до умерени и съответстват на наблюдаваните често при амбулаторни групи деца. Съобщаваните тежки нежелани реакции включват варицела с признаци и симптоми на асептичен менингит, който отшумява без последствия (вж. също точка 4.4), апендицит, гастроентерит, депресия/личностно разстройство, кожни рани, езофагит/гастрит, септичен шок от група А стрептококи, захарен диабет тип I и мекотъкани и постоперативни раневи инфекции.

При едно проучване при деца с ювенилен идиопатичен артрит на възраст от 4 до 17 години 43 от 69 (62%) деца развиват инфекция, докато получават Enbrel за период от 3 месеца от проучването (част 1 – открита), а честотата и тежестта на инфекциите са сходни при 58 пациенти, завършили 12 месеца от откритото продължение на терапията. Видът и процентът на нежеланите реакции при пациенти с ювенилен идиопатичен артрит са сходни с тези, наблюдавани при проучвания с Enbrel при възрастни пациенти с ревматоиден артрит, и повечето са леки. Няколко нежелани реакции се съобщават по-често при 69 пациенти с ювенилен идиопатичен артрит, получаващи 3 месеца Enbrel, в сравнение с 349 възрастни пациенти с ревматоиден артрит. Тук се включват главоболие (19% от пациентите, 1,7 събития на пациентогодина), гадене (9%, 1,0 събитие на пациентогодина), коремни болки (19%, 0,74 събития на пациентогодина) и повръщане (13%, 0,74 събития на пациентогодина).

Има 4 съобщения за синдром на активиране на макрофагите от клинични изпитвания при ювенилен идиопатичен артрит.

Нежелани реакции при педиатрични пациенти с плакатен псориазис

В едно 48-седмично проучване при 211 деца на възраст от 4 до 17 години с плакатен псориазис в детска възраст, съобщените нежелани реакции са подобни на наблюдаваните в предишни проучвания при възрастни с плакатен псориазис.

Съобщаване на подозирани нежелани реакции

Съобщаването на подозирани нежелани реакции след разрешаване за употреба на лекарствения продукт е важно. Това позволява да продължи наблюдението на съотношението полза/риск за лекарствения продукт. От медицинските специалисти се изисква да съобщават всяка подозирана нежелана реакция чрез [национална система за съобщаване](#), посочена в [Приложение V](#).

4.9 Предозиране

Не се наблюдава никаква ограничаваща дозата токсичност по време на клиничните проучвания на пациенти с ревматоиден артрит. Най-високото оценявано дозово ниво е интравенозна

натоварваща доза от 32 mg/m², последвана от подкожни дози от 16 mg/m², прилагани два пъти седмично. Един пациент с ревматоиден артрит по грешка си е прилагал сам 62 mg Enbrel подкожно два пъти седмично за 3 седмици без да получи нежелани ефекти. Няма известен антидот за Enbrel.

5. ФАРМАКОЛОГИЧНИ СВОЙСТВА

5.1 Фармакодинамични свойства

Фармакотерапевтична група: Имуносупресори, инхибитори на тумор-некротизиращия фактор алфа (TNF- α), АТС код: L04AB01

Тумор-некротизиращият фактор (TNF) е доминиращ цитокин във възпалителния процес на ревматоидния артрит. Повишени нива на TNF се откриват също в синовиалната течност и псориатичните плаки на пациенти с псориатичен артрит и в серума и синовиалната тъкан на пациенти с анкилозиращ спондилит. При плакетен псориазис инфилтрацията от клетките на възпалението, включително Т-клетки, води до повишени нива на TNF в псориатичните лезии в сравнение с нивата в незасегнатата кожа. Етанерцепт е конкурентен инхибитор на свързването на TNF към неговите рецептори на повърхността на клетките и така инхибира биологичната активност на TNF. TNF и лимфотоксин са проинфламаторни цитокини, които се свързват с два отделни рецептора на клетъчната повърхност: 55-килодалтоновия (p55) и 75-килодалтоновия (p75) рецептори за тумор-некротизиращия фактор (TNFR). И двата TNFR в естествени условия съществуват като мембранносвързани и разтворими форми. Счита се, че разтворимите TNFR регулират биологичната активност на TNF.

TNF и лимфотоксин съществуват предимно като хомотримери, като биологичната им активност зависи от кръстосаното свързване на TNFR на клетъчната повърхност. Димерните разтворими рецептори като етанерцепт притежават по-висок афинитет за TNF от мономерните рецептори и са значително по-мощни конкурентни инхибитори на свързването на TNF към клетъчните му рецептори. Освен това използването на Fc района на имуноглобулините като фузионен елемент в конструкцията на димерен рецептор дава по-дълъг серумен полуживот.

Механизъм на действие

По-голяма част от патологичните състояния на ставите при ревматоиден артрит и анкилозиращ спондилит и на кожата при плакетен псориазис се медираат от проинфламаторни молекули, които са свързани в мрежа, контролирана от TNF. Смята се, че механизмът на действие на етанерцепт е неговото конкурентно инхибиране на свързването на TNF към TNFR от клетъчната повърхност, което предотвратява медираните от TNF клетъчни отговори, като прави TNF биологично неактивен. Етанерцепт може също да модулира биологичните отговори, контролирани от допълнителни молекули по-надолу в сигналния път (напр. цитокини, адхезионни молекули или протеинази), които се индуцират или регулират от TNF.

Клинична ефикасност и безопасност

Тази част представя данни от четири рандомизирани контролирани проучвания при възрастни с ревматоиден артрит, едно проучване при възрастни с псориатичен артрит, едно проучване при възрастни с анкилозиращ спондилит, две проучвания при възрастни с аксиален спондилоартрит без рентгенографски промени, четири проучвания при възрастни с плакетен псориазис, три проучвания при ювенилен идиопатичен артрит и едно проучване при педиатрични пациенти с плакетен псориазис.

Възрастни пациенти с ревматоиден артрит

Ефикасността на Enbrel е оценена в едно рандомизирано, двойносляпо, плацебо-контролирано проучване. Проучването оценява 234 възрастни пациенти с активен ревматоиден артрит, които са имали неуспешно лечение с поне едно, но не повече от четири от модифициращите болестта

антиревматоидни средства (МБАРС). Прилагани са дози от 10 mg или 25 mg Enbrel или плацебо подкожно два пъти седмично в продължение на 6 последователни месеца. Резултатите от това контролирано проучване се изразяват в процентно подобрене на ревматоидния артрит, като се използват критериите за отговор на Американския колеж по ревматология (American College of Rheumatology) (ACR).

Отговорите ACR 20 и 50 са по-високи при пациентите, лекувани с Enbrel, на 3-я и 6-я месец, отколкото при пациентите, получавали плацебо (ACR 20: Enbrel 62% и 59%, плацебо 23% и 11% съответно на 3-я и 6-я месец; ACR 50: Enbrel 41% и 40%, плацебо 8% и 5% съответно на 3-я и 6-я месец; $p < 0,01$ Enbrel спрямо плацебо във всички времеви моменти както за ACR 20, така и ACR 50 отговора).

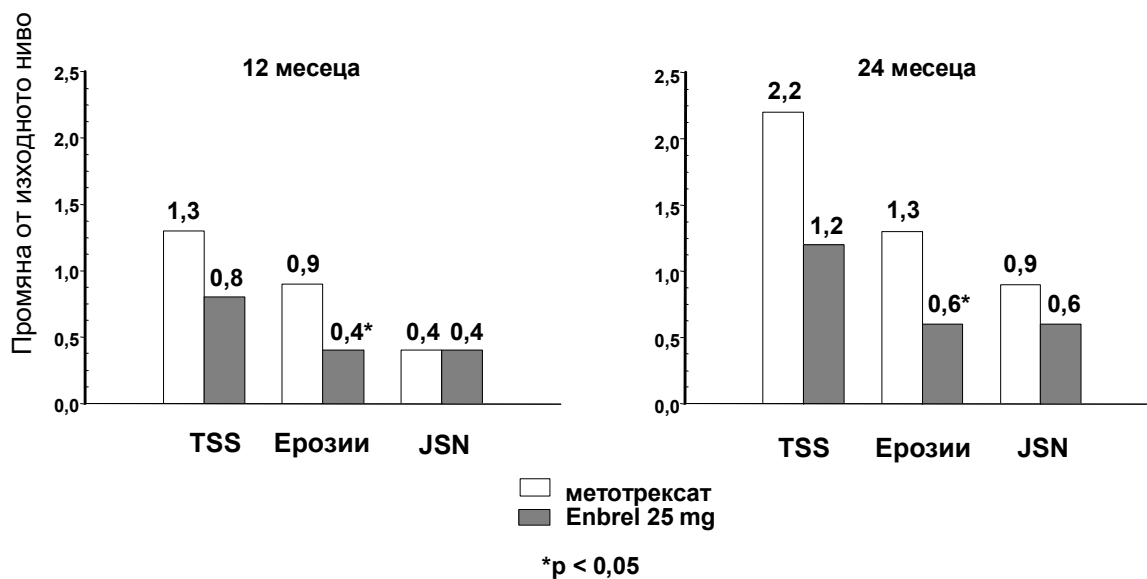
Приблизително 15% от лицата, които получават Enbrel, достигат ACR 70 отговор на 3-я и 6-я месец към по-малко от 5% от лицата в рамото на плацебо. Измежду пациентите, получаващи Enbrel, клиничните отговори обикновено се наблюдават в рамките на 1 до 2 седмици след започване на терапията и почти винаги възникват до 3-я месец. Наблюдава се дозов отговор. Резултатите с 10 mg са междинни между плацебо и 25 mg. Enbrel е значимо по-добър от плацебо по всички компоненти на критериите на ACR, както и по другите мерки за активност на заболяването при ревматоидния артрит, които не са включени в критериите за отговор на ACR като сутрешната скованост. Въпросникът за оценка на здравето (Health Assessment Questionnaire) (HAQ), който включва инвалидност, виталност, психично здраве, общо здравословно състояние и подразделите на свързаното с артрит здравословно състояние, е прилаган на всеки 3 месеца по време на проучването. Всички подраздели на HAQ са подобрили при пациентите, лекувани с Enbrel, в сравнение с контролите на 3-я и 6-я месец.

След спиране на Enbrel симптомите на артрит обикновено се възобновяват в рамките на един месец. Въз основа на резултатите от откритите проучвания възобновяването на лечението с Enbrel след спирането му за максимум 24 месеца води до същите по величина отговори, както при пациентите, които получават Enbrel без прекъсване на терапията. Продължителни трайни отговори се наблюдават за максимум 10 години в откритите разширени проучвания, когато пациентите са получавали Enbrel без прекъсване.

Ефикасността на Enbrel е сравнена с метотрексат при едно трето рандомизирано, активно-контролирано проучване със заслепени рентгенографски оценки като първична крайна точка при 632 възрастни пациенти с активен ревматоиден артрит (<3 години давност), които никога не са получавали лечение с метотрексат. Прилагани са дози от 10 mg или 25 mg Enbrel подкожно два пъти седмично за максимум 24 месеца. Дозите метотрексат са увеличавани от 7,5 mg/седмица до максимум 20 mg/седмица през първите 8 седмици от проучването и са прилагани в продължение на 24 месеца. Клинично подобрене, включително начало на действието в рамките на 2 седмици, с Enbrel 25 mg е подобно на наблюдаваното при предхождащите проучвания и е поддържано за 24 месеца. На изходното ниво пациентите имат умерена степен на инвалидност със средни HAQ скорове от 1,4 до 1,5. Лечението с Enbrel 25 mg води до значително подобрене на 12-я месец, като около 44% от пациентите постигат нормален HAQ скор (по-малко от 0,5). Тази полза се поддържа до 2. година от това проучване.

При това проучване структурното увреждане на ставите е оценено рентгенографски и се изразява като промяна в общия скор (Total Sharp Score, TSS) и неговите компоненти, скор за ерозиите и скор за стесняване на ставната цепка (Joint Space Narrowing, JSN). Рентгенографските снимки на ръката/китката и ходилото са разчитани на изходното ниво и на 6-я, 12-я и 24-я месец. Дозата от 10 mg Enbrel има съответно по-слаб ефект върху структурното увреждане отколкото дозата от 25 mg. Enbrel 25 mg има значимо превъзходство спрямо метотрексат за скоровете за ерозиите както на 12-я, така и на 24-я месец. Разликите в TSS и JSN не са статистически значими между метотрексат и Enbrel 25 mg. Резултатите са показани на фигурата по-долу.

Рентгенографска прогресия: сравнение на Enbrel спрямо метотрексат при пациенти с РА с давност <3 години



При едно друго активно-контролирано, двойносляпо, рандомизирано проучване са сравнени клиничната ефикасност, безопасността и рентгенографската прогресия при пациенти с РА, лекувани само с Enbrel (25 mg два пъти седмично), само с метотрексат (7,5 до 20 mg седмично, медиана на дозата 20 mg) и на комбинация от Enbrel и метотрексат, започнати едновременно, при 682 възрастни пациенти с активен ревматоиден артрит с давност от 6 месеца до 20 години (медиана 5 години), които са имали по-лош от задоволителния отговор към поне 1 модифициращо болестта антиревматично средство (МБАРС) с изключение на метотрексат.

Пациентите в терапевтичната група на Enbrel в комбинация с метотрексат имат значимо по-големи ACR 20, ACR 50, ACR 70 отговори и подобрение на скоростите DAS и HAQ както на 24-та, така и на 52-та седмица от пациентите в която и да е от групите на самостоятелна терапия (резултатите са показани в таблицата по-долу). След 24 месеца са наблюдавани също значими предимства за Enbrel в комбинация с метотрексат в сравнение с монотерапията с Enbrel и монотерапията с метотрексат.

Резултати за клинична ефикасност на 12-я месец: сравнение на Enbrel спрямо метотрексат спрямо Enbrel в комбинация с метотрексат при пациенти с РА с давност от 6 месеца до 20 години

Крайна точка	Метотрексат (n = 228)	Enbrel (n = 223)	Enbrel + Метотрексат (n = 231)
ACR Отговори^a			
ACR 20	58,8%	65,5%	74,5% †,ϕ
ACR 50	36,4%	43,0%	63,2% †,ϕ
ACR 70	16,7%	22,0%	39,8% †,ϕ
DAS			
Изходен скор ^b	5,5	5,7	5,5
Скор на седмица 52 ^b	3,0	3,0	2,3†,ϕ
Ремисия ^c	14%	18%	37%†,ϕ
HAQ			
Изходно ниво	1,7	1,7	1,8
Седмица 52	1,1	1,0	0,8†,ϕ

a: Пациентите, които не завършват 12 месеца в проучването, се приемат за нон-респондери.

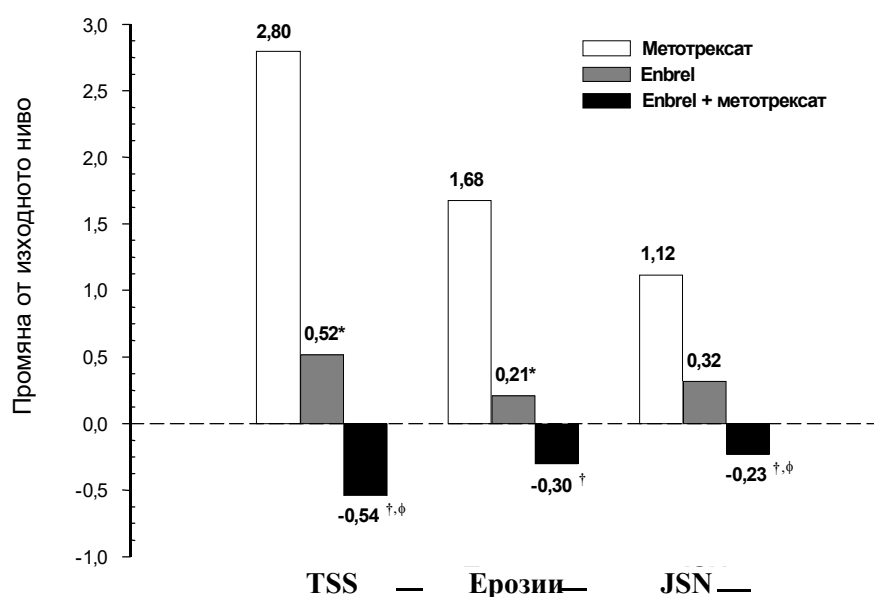
b: Стойностите за Скор за активност на заболяването (DAS) са средни.

c: Ремисията се дефинира като DAS<1,6

Чифтово сравнение на р-стойности: † = p < 0,05 за сравненията на Enbrel + метотрексат спрямо метотрексат и ϕ = p < 0,05 за сравненията на Enbrel + метотрексат спрямо Enbrel

Рентгенографската прогресия след 12 месеца е значимо по-малка в групата на Enbrel отколкото в групата на метотрексат, докато комбинацията е значимо по-добра от който и да е вид монотерапия при забавяне на рентгенографската прогресия (вж. фигурата по-долу).

Рентгенографска прогресия: сравнение на Enbrel спрямо метотрексат спрямо Enbrel в комбинация с метотрексат при пациенти с РА с давност от 6 месеца до 20 години (резултати на 12-я месец)



Чифтово сравнение на р-стойности: * = p < 0,05 за сравненията на Enbrel спрямо метотрексат, † = p < 0,05 за сравненията на Enbrel + метотрексат спрямо метотрексат, и

$\phi = p < 0,05$ за сравнения на Enbrel + метотрексат спрямо Enbrel

Значими предимства за Enbrel в комбинация с метотрексат в сравнение с монотерапията с Enbrel и монотерапията с метотрексат се наблюдават също след 24 месеца. По подобен начин значимите предимства за монотерапията с Enbrel в сравнение с монотерапията с метотрексат също се наблюдават след 24 месеца.

При един анализ, при който всички отпаднали от проучването пациенти по каквато и да е причина се разглеждат като имащи прогресия, процентът на пациентите без прогресия (промяна в TSS $\leq 0,5$) на 24-я месец е по-висок в групата на Enbrel в комбинация с метотрексат в сравнение с групите само на Enbrel и само на метотрексат (съответно 62%, 50% и 36%; $p < 0,05$). Разликата между Enbrel самостоятелно и метотрексат самостоятелно също е значима ($p < 0,05$). Измежду пациентите, които завършват пълни 24 месеца на терапия при проучването, честотите на липса на прогресия са съответно 78%, 70% и 61%.

Безопасността и ефикасността на 50 mg Enbrel (две подкожни инжекции от 25 mg), прилаган веднъж седмично, са оценени при едно двойносляпо, плацебо-контролирано проучване при 420 пациенти с активен РА. При това проучване 53 пациенти получават плацебо, 214 пациенти получават 50 mg Enbrel веднъж седмично, а 153 пациенти получават 25 mg Enbrel два пъти седмично. Профилите на безопасност и ефикасност на двата вида лечебни схеми с Enbrel са сравними на 8-та седмица по ефектите си върху признаците и симптомите на РА. Данните на 16-та седмица не показват сравнимост (не по-малка ефективност) между двете схеми.

Възрастни пациенти с псориатичен артрит

Ефикасността на Enbrel е оценена в едно рандомизирано, двойносляпо, плацебо-контролирано проучване при 205 пациенти с псориатичен артрит. Пациентите са между 18 и 70-годишна възраст и имат активен псориатичен артрит (≥ 3 подути стави и ≥ 3 болезнени стави) в поне една от следните форми: (1) засягане на дисталните интерфалангеални (DIP) стави; (2) полиартрит (липса на ревматоидни възли и наличие на псориазис); (3) мутилиращ артрит; (4) асиметричен псориатичен артрит; или (5) спондилит-подобна анкилоза. Пациентите имат също плакетен псориазис с квалифицираща таргетна лезия с диаметър ≥ 2 cm. Пациентите са лекувани преди това с НСПВС (86%), МБАРС (80%) и кортикостероиди (24%). Пациентите, които понастоящем са на лечение с метотрексат (стабилни за ≥ 2 месеца), могат да продължат на стабилна доза от ≤ 25 mg/седмица метотрексат. Прилагани са подкожно дози от 25 mg от Enbrel (въз основа на проучванията за установяване на дозата при пациенти с ревматоиден артрит) или плацебо два

пъти седмично за 6 месеца. В края на двойносляпото проучване пациентите са имали възможност да се включат в дългосрочно открито продължаващо проучване с общо времетраене две години.

Клиничните отговори са изразени като процент от пациентите, постигащи ACR 20, 50 и 70 отговор, и проценти подобрене според критериите за отговор при псориатичен артрит (PsARC). Резултатите са обобщени в таблицата по-долу.

Отговори на пациентите с псориатичен артрит при едно плацебо-контролирано проучване		
Отговор с псориатичен артрит	Процент от пациентите	
	Плацебо n = 104	Enbrel ^a n = 101
ACR 20		
3-я месец	15	59 ^b
6-я месец	13	50 ^b
ACR 50		
3-я месец	4	38 ^b
6-я месец	4	37 ^b
ACR 70		
3-я месец	0	11 ^b
6-я месец	1	9 ^c
PsARC		
3-я месец	31	72 ^b
6-я месец	23	70 ^b

a: 25 mg Enbrel подкожно два пъти седмично

b: $p < 0,001$, Enbrel спрямо плацебо

c: $p < 0,01$, Enbrel спрямо плацебо

Сред пациентите с псориатичен артрит, които получават Enbrel, клиничните отговори са явни по време на първата визита (4 седмици) и се поддържат през 6-те месеца на терапията. Enbrel е значимо по-добър от плацебото по всички мерки за активност на заболяването ($p < 0,001$), а отговорите са сходни със и без съпътстваща терапия с метотрексат. Качеството на живот при пациенти с псориатичен артрит е оценено във всеки времеви момент чрез индекса за инвалидност на HAQ. Скорът от индекса за инвалидност е подобрен значително във всички времеви моменти при пациенти с псориатичен артрит, лекувани с Enbrel, в сравнение с плацебо ($p < 0,001$).

Рентгенографските изменения са оценени в проучването на псориатичен артрит.

Рентгенографски снимки на ръце и китки са правени на изходното ниво и на 6, 12 и 24 месец. Измененият скор TSS на 12 месеца е даден в таблицата по-долу. При един анализ, при който всички отпаднали от проучването пациенти по каквато и да е причина се разглеждат като имащи прогресия, процентът на пациентите без прогресия (промяна в TSS $\leq 0,5$) на 12-я месец е по-висок в групата на Enbrel в сравнение с групата на плацебо (респективно 73% спрямо 47%, $p \leq 0,001$). Ефектът на Enbrel върху рентгенографската прогресия се запазва при пациенти, които продължават с лечение през втората година. Забавянето на увреждането на периферните стави се наблюдава при пациенти със засягане на ставите от симетричен полиартрит.

Средногодишна (SE) промяна от изходното ниво в общия скор (Total Sharp Score)

Време	Плацебо (n = 104)	Етанерцепт (n = 101)
Месец 12	1,00 (0,29)	-0,03 (0,09) ^a

SE = стандартна грешка

a. p = 0,0001

Лечението с Enbrel води до подобрене на физическата функция по време на двойнослепия период и тази полза се запазва по време на по-продължителната експозиция от максимум 2 години.

Липсват достатъчно доказателства за ефикасността на Enbrel при пациенти с подобни на анкилозиращ спондилит и на инвалидиращ артрит псориатични артропатии поради малкия брой изследвани пациенти.

Не е провеждано проучване при пациенти с псориатичен артрит чрез използване на схема на прилагане с 50 mg веднъж седмично. Доказателствата за ефикасност на схемата на прилагане веднъж дневно при тази група пациенти се основават на данните от проучването при пациентите с анкилозиращ спондилит.

Възрастни пациенти с анкилозиращ спондилит

Ефикасността на Enbrel при анкилозиращ спондилит е оценена в 3 рандомизирани, двойнослепи проучвания, сравняващи приложението на 25 mg Enbrel два пъти седмично с плацебо. Набрани са общо 401 пациенти, от които 203 са лекувани с Enbrel. Най-голямото от тези проучвания (n=277) набира пациенти, които са между 18 и 70-годишна възраст и имат активен анкилозиращ спондилит, дефиниран скор по визуална аналогова скала (VAS) от ≥ 30 за средна продължителност и интензитет на сутрешната скованост плюс VAS скор от ≥ 30 за поне 2 от следните 3 параметри: обща оценка на пациента, средната от стойностите на VAS за нощна гръбначна болка и обща гръбначна болка, средното от 10-те въпроса от Функционален индекс на Бат за анкилозиращ спондилит (Bath Ankylosing Spondylitis Functional Index) (BASFI).

Пациентите, получаващи МБАРС, НСПВС или кортикостероиди, могат да ги продължат в стабилни дози. Пациентите с пълна анкилоза на гръбначния стълб не са включени в проучването. Прилагани са дози от 25 mg Enbrel (въз основа на проучванията за определяне на дозата при пациенти с ревматоиден артрит) или плацебо подкожно два пъти седмично за 6 месеца на 138 пациенти.

Първичната мярка за ефикасност (ASAS 20) е $\geq 20\%$ подобрене по поне 3 от 4 от домейните на Assessment in Ankylosing Spondylitis (ASAS) (обща оценка на пациентите, болка в гърба, BASFI и възпаление) и липса на влошаване в оставащия домейн. Отговорите ASAS 50 и 70 използват същите критерии със съответно 50% подобрене или 70% подобрене.

В сравнение с плацебо лечението с Enbrel води до значими подобрения в ASAS 20, ASAS 50 и ASAS 70 до 2 седмици след започване на терапията.

Отговори на пациентите с анкилозиращ спондилит при едно плацебо-контролирано проучване		
	Процент от пациентите	
Отговор на анкилозиращия спондилит	Плацебо N = 139	Enbrel N = 138
ASAS 20		
2 седмици	22	46 ^a
3 месеца	27	60 ^a
6 месеца	23	58 ^a
ASAS 50		
2 седмици	7	24 ^a
3 месеца	13	45 ^a
6 месеца	10	42 ^a

Отговори на пациентите с анкилозиращ спондилит при едно плацебо-контролирано проучване		
Отговор на анкилозиращия спондилит	Процент от пациентите	
	Плацебо N = 139	Enbrel N = 138
ASAS 70		
2 седмици	2	12 ^b
3 месеца	7	29 ^b
6 месеца	5	28 ^b
a: p<0,001, Enbrel спрямо плацебо		
b: p = 0,002, Enbrel спрямо плацебо		

Измежду пациентите с анкилозиращ спондилит, които получават Enbrel, клиничните отговори са явни по време на първата визита (2 седмици) и се поддържат през 6-те месеца на терапията. Отговорите са сходни при пациентите, които получават или не получават съпътстващо лечение на изходното ниво.

Подобни резултати са получени и при 2-те по-малки проучвания с анкилозиращ спондилит.

При четвъртото проучване безопасността и ефикасността на 50 mg Enbrel (две подкожни инжекции от 25 mg), прилагани веднъж седмично, спрямо 25 mg Enbrel, прилагани два пъти седмично, са оценени при едно двойносляпо, плацебо-контролирано проучване при 356 пациенти с активен анкилозиращ спондилит. Профилите на безопасност и ефикасност на схемите с 50 mg веднъж седмично и 25 mg два пъти седмично са сходни.

Възрастни пациенти с аксиален спондилоартрит без рентгенографски промени

Проучване 1

Ефикасността на Enbrel при пациенти с аксиален спондилоартрит без рентгенографски промени (non-radiographic axial spondyloarthritis, nr-AxSpa) е оценена в рандомизирано, 12-седмично, двойносляпо, плацебо-контролирано проучване. Проучването оценява 215 възрастни пациенти (модифицирана “intent-to-treat” (ITT) популация) с активен nr-AxSpa (възраст от 18 до 49 години), определени като онези пациенти, които отговарят на критериите за аксиален спондилоартрит по класификацията на ASAS, но не и на модифицираните нюйоркски критерии за АС. Изисква се също пациентите да имат недостатъчен отговор или непоносимост към две или повече НСПВС. През двойнослепия период пациентите приемат Enbrel 50 mg седмично или плацебо за 12 седмици. Първичната мярка за ефикасност (ASAS 40) е 40% подобрене по най-малко три от четирите домейна на ASAS и липса на влошаване в оставащия домейн. Двойнослепият период е последван от открит период, през който всички пациенти приемат Enbrel 50 mg седмично за максимум допълнителни 92 седмици. На изходно ниво и на седмица 12 и 104 се провеждат изследвания с ЯМР на сакроилиачната става и гръбначния стълб за оценка на възпалението.

В сравнение с плацебо лечението с Enbrel води до статистически значимо подобрене в ASAS 40, ASAS 20 и ASAS 5/6. Наблюдава се и значимо подобрене на частичната ремисия по ASAS и BASDAI 50. Резултатите на седмица 12 са показани в таблицата по-долу.

Отговор по отношение на ефикасността в плацебо-контролирано проучване при nr-AxSpa: дял на пациентите, достигнали крайните точки

Клинични отговори през двойнослепия период на седмица 12	Плацебо N=106 до 109*	Enbrel N=103 до 105*
ASAS** 40	15,7	32,4 ^b
ASAS 20	36,1	52,4 ^b
ASAS 5/6	10,4	33,0 ^a
Частична ремисия по ASAS	11,9	24,8 ^b

Клинични отговори през двойнослепия период на седмица 12	Плацебо N=106 до 109*	Enbrel N=103 до 105*
BASDAI***50	23,9	43,8 ^б

* Някои пациенти не предоставят пълни данни за всяка от крайните точки.

** ASAS = Международно дружество за оценка на спондилоартрита (Assessments in Spondyloarthritis International Society)

*** Индекс за активност на заболяването анкилозиращ спондилит по Бат (Bath Ankylosing Spondylitis Disease Activity Index, BASDAI)

а: $p < 0,001$, б: $< 0,01$ и в: $< 0,05$ съответно между Enbrel и плацебо

На седмица 12 при пациентите, приемащи Enbrel, има статистически значимо подобрене на оценката според критериите на Канадския консорциум за изследване на спондилоартрита (Spondyloarthritis Research Consortium of Canada, SPARCC) за сакроилиачната става, измерено чрез ЯМР. Коригираното средно изменение спрямо изходната стойност е 3,8 за лекуваните с Enbrel ($n=95$) спрямо 0,8 за приемалите плацебо ($n=105$) пациенти ($p < 0,001$). На седмица 104 средното изменение от изходно ниво по критериите на SPARCC, измерено чрез ЯМР, за всички пациенти, лекувани с Enbrel, е било 4,64 за сакроилиачната става ($n=153$) и 1,40 за гръбначния стълб ($n=154$).

Enbrel демонстрира статистически значимо по-голямо подобрене на седмица 12 спрямо изходната стойност в сравнение с плацебо при повечето оценки на свързаното със здравословното състояние качество на живот и физическите функции, включително функционалния индекс при анкилозиращ спондилит по Бат (Bath Ankylosing Spondylitis Functional Index, BASFI), общата оценка на здравословното състояние по EuroQol 5D и оценката на физическия компонент по SF-36.

Клиничните отговори сред пациентите с nr-AxSpa, приемали Enbrel, са видни към момента на първата визита (2 седмици) и се запазват през 2-те години лечение. Подобрието в качеството на живот и физическите функции, свързано със здравословното състояние, също се запазва през 2-те години лечение. Данните от 2-те години не разкриват нови находки, свързани с безопасността. На седмица 104, 8 от участниците са имали прогресия до Степен 2 (двустранно), оценена чрез рентгенографско изследване, според модифицираните Нюйоркски критерии за радиологичност (New York Radiological Grade), показателно за аксиална спондилоартропатия.

Проучване 2

Многоцентрово, открито проучване, фаза 4, с 3 периода за оценка на оттегляне от лечението и повторното лечение с Enbrel при пациенти с активен nr-AxSpa, при които е постигнат адекватен отговор (неактивното заболяване е дефинирано като Скор за активност на заболяването анкилозиращ спондилит (Ankylosing Spondylitis Disease Activity Score, ASDAS) С-реактивен протеин (CRP) под 1,3) след 24 седмици лечение.

209 възрастни пациенти с активен nr-AxSpa (на възраст от 18 до 49 години), дефинирани като пациенти, отговарящи на критериите за класифициране по Международното дружество за оценка на спондилоартрита (Assessments in Spondyloarthritis International Society, ASAS) на аксиален спондилоартрит (но не отговарящи на модифицираните Нюйоркски критерии за АС), с положителни находки при ЯМР (активно възпаление при ЯМР, предполагащо във висока степен сакроилеит, свързан със SpA) и/или положителен hsCRP (дефинирано като високочувствителен С-реактивен протеин [hsCRP] > 3 mg/l), както и с наличие на активни симптоми, дефинирани чрез ASDAS CRP по-висок или равен на 2,1, те при скрининговата визита, получават открито Enbrel 50 mg седмично плюс установеното основно лечение с НСПВС при оптималната поносима противовъзпалителна доза, за 24 седмици през период 1. Изисква се също пациентите да имат недостатъчен отговор или непоносимост към две или повече НСПВС. На седмица 24, 119 (57%) пациенти постигат неактивно заболяване и влизат в период 2 – фаза на оттегляне от лечението с продължителност 40 седмици, през която приемът на етанерцепт от участниците е прекратен, но се поддържа основното лечение с НСПВС. Първичният измерител на ефикасността е поява на обостряне (дефинирано като ASDAS-CUE (скорост на утаяване на еритроцитите), по-висока или равна на 2,1) в рамките на 40 седмици след оттегляне от лечението с Enbrel.

Пациентите, при които се наблюдава обостряне, са лекувани с Enbrel 50 mg седмично за 12 седмици (период 3).

През период 2 процентът на пациентите с ≥ 1 обостряне се увеличава от 22% (25/112) на седмица 4 на 67% (77/115) на седмица 40. Общо 75% (86/115) от пациентите получават обостряне в някаква времева точка в рамките на 40 седмици след оттегляне от лечението с Enbrel.

Основната вторична цел на проучване 2 е да се изчисли времето до обостряне след оттегляне на Enbrel и допълнително да се сравни времето до обостряне спрямо пациентите от проучване 1, които отговарят на изискванията за включване във фазата на оттегляне от лечението на проучване 2 и продължават лечението с Enbrel.

Медианата на времето до обостряне след оттегляне от леченето с Enbrel е 16 седмици (95% CI: 13–24 седмици). По-малко от 25% от пациентите в проучване 1, при които няма оттегляне от лечението, получават обостряне през съответните 40 седмици, както в период 2 на проучване 2. Времето до обостряне е статистически значимо по-кратко при участниците с прекратяване на лечението с Enbrel (проучване 2) в сравнение с участниците, които получават непрекъснато лечение с етанерцепт (проучване 1), $p < 0,0001$.

От 87-те пациенти, които влизат в период 3 и са лекувани с Enbrel 50 mg седмично за 12 седмици, 62% (54/87) постигат отново неактивно заболяване, като 50% от тях го постигат отново в рамките на 5 седмици (95% CI: 4–8 седмици).

Възрастни пациенти с плакатен псориазис

Enbrel се препоръчва за употреба при пациенти, както е дефинирано в точка 4.1. Пациентите, които „не успяват да отговорят“ в таргетната група, са дефинирани чрез недостатъчен отговор (PASI < 50 или PGA по-слаб от добър) или влошаване на заболяването по време на лечението, и които са получавали адекватна доза за достатъчно дълго време, за да се оцени отговора с поне една от трите налични основни видове системна терапия.

Ефикасността на Enbrel спрямо другите видове системна терапия при пациентите с умерено тежък до тежък псориазис (отговарящи на други видове системна терапия) не е оценявана при проучвания директно сравняващи Enbrel с други видове системна терапия. Вместо това безопасността и ефикасността на Enbrel са оценени при четири рандомизирани, двойнослепи, плацебо-контролирани проучвания. Първичната крайна точка за ефикасност и при четирите проучвания е частта от пациентите във всяка лечебна група, които постигат PASI 75 (т.е. поне 75% подобрение на скората от Psoriasis Area and Severity Index от изходното ниво) на 12-ата седмица.

Проучване 1 е фаза 2 проучване при пациенти с активен, но клинично стабилен плакатен псориазис, засягащ $\geq 10\%$ от повърхността на тялото, които са на възраст ≥ 18 години. Сто и дванадесет (112) пациенти са рандомизирани да получават доза от 25 mg Enbrel ($n=57$) или плацебо ($n=55$) два пъти седмично за 24 седмици.

Проучване 2 оценява 652 пациенти с хроничен плакатен псориазис, като използва същите критерии за включване както проучване 1 с добавяне на минимална площ на псориазиса и индекс на тежест (PASI) 10 при скрининга. Enbrel се прилага в дози от 25 mg веднъж седмично, 25 mg два пъти седмично или 50 mg два пъти седмично за 6 последователни месеца. По време на първите 12 седмици от двойнослепия лечебен период пациентите получават плацебо или една от горните три дози Enbrel. След 12 седмици лечение пациентите в групата на плацебо започват заслепено лечение с Enbrel (25 mg два пъти седмично), а пациентите в групата на активно лечение продължават до 24-та седмица на дозата, към която първоначално са рандомизирани.

Проучване 3 оценява 583 пациенти и има същите критерии за включване както проучване 2. Пациентите в това проучване получават доза от 25 mg или 50 mg Enbrel или плацебо два пъти седмично за 12 седмици и след това всички пациенти получават открито лечение с 25 mg Enbrel два пъти седмично за допълнителни 24 седмици.

Проучване 4 оценява 142 пациенти и има същите критерии за включване като проучвания 2 и 3. Пациентите в това проучване получават доза от 50 mg Enbrel или плацебо веднъж седмично за 12 седмици и след това всички пациенти получават открито лечение с 50 mg Enbrel веднъж седмично за допълнителни 12 седмици.

При проучване 1 в групата на лечение с Enbrel значимо по-голяма част от пациентите са с PASI 75 отговор на 12-та седмица (30%) в сравнение с групата, получаваща плацебо (2%) ($p < 0,0001$). На 24-та седмица 56% от пациентите в групата, лекувана с Enbrel, са постигнали PASI 75 в сравнение с 5% от получаващите плацебо пациенти. Основните резултати от проучвания 2, 3 и 4 са показани по-долу.

Отговори на пациентите с псориазис при проучвания 2, 3 и 4

Отговор (%)	Проучване 2				Проучване 3			Проучване 4			
	Плацебо n = 166 сед. 12	-----Enbrel-----				Плацебо n = 193 сед. 12	-----Enbrel-----		Плацебо n = 46 сед. 12	-----Enbrel-----	
		25 mg ДПС n = 162 сед. 12	50 mg ДПС n = 162 сед. 24 ^a	25 mg ДПС n = 196 сед. 12	50 mg ДПС n = 196 сед. 12		50 mg BC n = 96 сед. 12	50 mg BC n = 90 сед. 24 ^a			
PASI 50	14	58*	70	74*	77	9	64*	77*	9	69*	83
PASI 75	4	34*	44	49*	59	3	34*	49*	2	38*	71
DSGA ^b , чист или почти чист	5	34*	39	49*	55	4	39*	57*	4	39*	64

* $p \leq 0,0001$ в сравнение с плацебо

- Не са правени статистически сравнения с плацебо на 24-ата седмица при проучвания 2 и 4, тъй като изходната група на плацебо започва да получава Enbrel 25 mg ДПС или 50 mg веднъж седмично от 13-ата седмица до 24-ата седмица.
- Dermatologist Static Global Assessment. Чист или почти чист се дефинира като 0 или 1 по скалата от 0 до 5.

Измежду пациентите с плакетен псориазис, които получават Enbrel, значими отговори, в сравнение с плацебо, са видими по време на първата визита (2 седмици) и се поддържат през 24-те седмици от терапията.

Проучване 2 има период на отнемане на лекарството, по време на който пациентите, достигнали подобрене на PASI от най-малко 50% на 24-та седмица, спират лечението. Пациентите са наблюдавани без лечение за поява на ребаунд ефект ($PASI \geq 150\%$ от изходния) и за времето на рецидива (дефиниран като загуба на поне половината от постигнатото подобрене между изходното ниво и 24-та седмица). По време на периода на отнемане симптомите на псориазиса постепенно се появяват отново с медиана на времето до рецидива на заболяването от 3 месеца. Не се наблюдават ребаунд пристъп на заболяването и свързани с псориазиса сериозни нежелани реакции. Има известни доказателства в подкрепа на ползата от повторно лечение с Enbrel при пациенти, отговарящи първоначално на лечението.

При проучване 3 повечето пациенти (77%), които първоначално са рандомизирани на 50 mg два пъти седмично и са имали повишаване на дозата Enbrel на 12-та седмица до 25 mg два пъти седмично, поддържат своя PASI 75 отговор до 36-та седмица. За пациентите, които получават 25 mg два пъти седмично по време на проучването, PASI 75 отговорът продължава да се подобрява между седмици 12 и 36.

При проучване 4 в групата на лечение с Enbrel по-голям дял от пациентите са с PASI 75 в седмица 12 (38%) в сравнение с групата, получаваща плацебо (2%) ($p < 0,0001$). За пациентите, получавали 50 mg веднъж седмично през цялото проучване, отговорите за ефикасност продължават да се подобряват, като 71% постигат PASI 75 на 24-ата седмица.

В продължителни (до 34 месеца) открити проучвания, при които Enbrel се прилага без прекъсване, клиничните отговори се запазват и безопасността е сравнима с по-краткосрочните проучвания.

Анализът на данните от клиничните проучвания не разкрива никакви болестни характеристики на изходно ниво, които биха помогнали на лекарите в избора на най-подходящия вариант на прилагане (с прекъсване или без прекъсване). Следователно изборът на лечение със или без прекъсване трябва да се базира на преценката на лекаря и нуждите на отделния пациент.

Антитела срещу Enbrel

Открити са антитела срещу етанерцепт в серума на някои пациенти, лекувани с етанерцепт. Всички антитела не са неутрализиращи и по правило са преходни. По всяка вероятност няма връзка между развитието на антитела и клиничния отговор или нежеланите реакции.

При пациенти, лекувани с одобрени дози етанерцепт в клинични проучвания с продължителност до 12 месеца, кумулативният процент на антителата срещу етанерцепт е приблизително 6% от пациентите с ревматоиден артрит, 7,5% от пациентите с псориазис, 2% от пациентите с анкилозиращ спондилит, 7% от пациентите с псориазис, 9,7% от лицата с псориазис в детска възраст и 4,8% от пациентите с ювенилен идиопатичен артрит.

Частта на пациентите, които развиват антитела срещу етанерцепт при по-продължителни проучвания (до 3,5 години), се увеличава с времето, в съответствие с очакванията. Поради преходния им характер обаче, честотата на антителата, открити във всяка точка за оценка, обикновено е под 7% при пациенти с ревматоиден артрит и при пациенти с псориазис.

В едно дългосрочно проучване при псориазис, в което пациентите получават 50 mg два пъти седмично в продължение на 96 седмици, честотата на антителата, наблюдавани във всяка точка за оценка, е приблизително 9%.

Педиатрична популация

Педиатрични пациенти с ювенилен идиопатичен артрит

Безопасността и ефикасността на Enbrel са оценени при едно проучване от две части при 69 деца с протичащ като полиартикуларен ювенилен идиопатичен артрит, които имат различно по вид начало на ювенилния идиопатичен артрит (полиартрит, олигоартрит, системна форма). Набрани са пациенти на възраст от 4 до 17 години с умерена до тежка активност на протичащия като полиартикуларен ювенилен идиопатичен артрит, които са рефрактерни или с непоносимост към метотрексат. Пациентите остават на постоянна доза от едно нестероидно противовъзпалително средство и/или преднизон ($< 0,2$ mg/kg/ден или максимум 10 mg). При част 1 всички пациенти получават 0,4 mg/kg (максимум 25 mg на доза) Enbrel подкожно два пъти седмично. При част 2 пациентите с клиничен отговор на 90. ден са рандомизирани да останат на Enbrel или да получават плацебо за четири месеца и се оценяват за пристъп на заболяването. Отговорите са измерени чрез ACR Pedi 30, определена като $\geq 30\%$ подобрене в поне три от шест и $\geq 30\%$ влошаване в не повече от един от шест основни критерия на JRA, включително брой на засегнатите стави, ограничение на движението, общи оценки на лекаря и пациента/родителя, функционална оценка и скорост на утаяване на еритроцитите (СУЕ). Пристъп на заболяването се дефинира като $\geq 30\%$ влошаване на три от шест основни критерия на JRA и $\geq 30\%$ подобрене на не повече от един от шестте основни критерия на JRA и минимум две засегнати стави.

При част 1 от проучването 51 от 69 (74%) пациенти показват клиничен отговор и влизат в част 2. При част 2, 6 от 25 (24%) пациенти, оставащи на Enbrel, получават пристъп на заболяването в

сравнение с 20 от 26 (77%) пациенти, получаващи плацебо ($p=0,007$). От началото на част 2 средното време до пристъпа е ≥ 116 дни за пациентите, които получават Enbrel, и 28 дни за пациентите, които получават плацебо. Някои от пациентите, които показват клиничен отговор на 90. ден и влизат в част 2 на проучването, като остават на Enbrel, продължават да се подобряват от 3-я месец до 7-я месец, докато тези, получаващи плацебо, не се подобряват.

При едно открито продължение на проучването, 58 педиатрични пациенти от гореописаното проучване (на възраст 4 и повече години към момента на включване), продължават да получават Enbrel в продължение на до 10 години. Честотите на сериозните нежелани реакции и сериозните инфекции не са се повишили при продължителна експозиция.

Дългосрочната безопасност на монотерапията с Enbrel ($n=103$), Enbrel плюс метотрексат ($n=294$) или монотерапията с метотрексат ($n=197$) е оценена в продължение на до 3 години в регистър, включващ 594 деца с ювенилен идиопатичен полиартрит на възраст от 2 до 18 години, 39 от които са на възраст от 2 до 3 години. Като цяло, инфекции са по-често съобщавани при пациенти, лекувани с етанерцепт в сравнение само с метотрексат самостоятелно (3,8 спрямо 2%) и инфекциите, свързани с употребата на етанерцепт са от по-тежко естество.

В друго открито проучване с едно рамо ($n=127$), 60 пациенти с разширен олигоартрит (РО) (15 пациенти на възраст от 2 до 4 години, 23 пациенти на възраст от 5 до 11 години и 22 пациенти на възраст от 12 до 17 години), 38 пациенти с ентезит-свързан артрит (от 12 до 17 години) и 29 пациенти с псориатичен артрит (от 12 до 17 години), са лекувани с Enbrel с доза от 0,8 mg/kg (до максимум 50 mg на доза), прилагана веднъж седмично в продължение на 12 седмици. Във всеки от подтиповете ЮИА, повечето пациенти отговарят на ACR Pedi 30 критериите и показват клинично подобрене във вторичните крайни точки като брой на болезнените стави и общата оценка на лекаря. Профилът на безопасност съответства на наблюденията в другите проучвания при ЮИА.

От 127 пациенти в основното проучване 109 участват в открито продължение на проучването и са проследени за допълнителни 8 години за общо до 10 години. В края на продължението на проучването 84/109 (77%) пациенти завършват проучването; 27 (25%), докато активно приемат Enbrel, 7 (6%) са оттеглени от лечението поради леко/неактивно заболяване; 5 (5%) започват отново Enbrel след по-ранно оттегляне от лечението; а 45 (41%) спират Enbrel (но остават под наблюдение); 25/109 (23%) пациенти прекратяват окончателно участието си в проучването. Постигнатите подобрения на клиничния статус в основното проучване по принцип се поддържат за всички крайни точки за ефикасност по време на целия период на проследяване. Пациентите, активно приемащи Enbrel, имат възможност да се включат в незадължителен период на оттегляне-повторно лечение, след като се включат в продължението на проучването въз основа на изследователската оценка на клиничния отговор. 30 пациенти влизат в периода на оттегляне. При 17 пациенти се съобщава за обостряне (дефинирано като $\geq 30\%$ влошаване на най-малко 3 от 6 ACR Pedi компонента с $\geq 30\%$ подобрене на не повече от 1 от оставащите 6 компонента и най-малко 2 активни стави); медианата на времето до обостряне след оттегляне на Enbrel е 190 дни. 13 пациенти са лекувани отново и медианата на времето до повторно лечение след оттегляне е изчислена на 274 дни. Поради малкия брой данни тези резултати трябва да се интерпретират с повишено внимание.

Профилът на безопасност съответства на наблюденията в основното проучване.

Не са извършвани проучвания при пациенти с ювенилен идиопатичен артрит за оценка на ефектите на продължената терапия с Enbrel при пациенти, които не отговарят в рамките на 3 месеца след започване на лечение с Enbrel. В допълнение не са извършвани проучвания за оценка на ефектите от намаляване на препоръчителната доза Enbrel след дългосрочна употреба при пациенти с ювенилен идиопатичен артрит.

Педиатрични пациенти с плакетен псориазис

Ефикасността на Enbrel е оценена в едно рандомизирано, двойносляпо, плацебо-контролирано проучване при 211 педиатрични пациенти на възраст от 4 до 17 години с умерен до тежък

плакaten псориазис (дефиниран чрез sPGA скор ≥ 3 , включващ $\geq 10\%$ от BSA, и PASI ≥ 12). Включените пациенти са с анамнеза за получена фототерапия или системна терапия или са неадекватно контролирани с локална терапия.

Пациентите получават Enbrel 0,8 mg/kg (до 50 mg) или плацебо веднъж седмично за 12 седмици. На 12-атата седмица повече пациенти, рандомизирани на Enbrel, имат положителен отговор за ефикасност (напр., PASI 75), отколкото рандомизираните на плацебо.

Резултати при плакaten псориазис в детска възраст за 12 седмици

	Enbrel	
	0,8 mg/kg веднъж седмично (N = 106)	Плацебо (N = 105)
PASI 75, n (%)	60 (57%) ^a	12 (11%)
PASI 50, n (%)	79 (75%) ^a	24 (23%)
sPGA “чисто” или “минимално”, n (%)	56 (53%) ^a	14 (13%)

Съкращение: sPGA-static Physician Global Assessment

a. $p < 0,0001$ в сравнение с плацебо

След 12-седмичния период на двойносляпо лечение всички пациенти получават Enbrel 0,8 mg/kg (до 50 mg) веднъж седмично допълнително за още 24 седмици. Отговорите, наблюдавани в открития период, са подобни на наблюдаваните в двойнослепия период.

По време на период на рандомизирано отнемане значително повече пациенти, повторно рандомизирани на плацебо, претърпяват рецидив на заболяването (загуба на PASI 75 отговора) в сравнение с пациенти, повторно рандомизирани на Enbrel. При продължаване на терапията отговорите се запазват до максимум 48 седмици.

Дългосрочната безопасност и ефективност на Enbrel 0,8 mg/kg (до 50 mg) веднъж седмично са оценени в отворено разширено проучване със 181 педиатрични пациенти с плакaten псориазис в продължение на 2 години след 48-та седмица, дискутирана по-горе. Дългосрочният опит с Enbrel обикновено е сравним с оригиналното 48-седмично проучване и не предоставя нови данни за безопасност.

5.2 Фармакокинетични свойства

Стойностите на етанерцепт в серума са определяни чрез метода Ензимно-свързан имуносорбентен тест (ELISA), който може да открива реагиращите с ELISA продукти на разпад, както и изходното съединение.

Абсорбция

Етанерцепт се абсорбира бавно от мястото на подкожната инжекция, като достига максимална концентрация приблизително 48 часа след еднократна доза. Абсолютната бионаличност е 76%. При двукратно седмично прилагане се очаква стационарните концентрации да са приблизително два пъти над наблюдаваните след единични дози. След еднократна подкожна доза от 25 mg Enbrel средната максимална серумна концентрация, наблюдавана при здрави доброволци, е $1,65 \pm 0,66 \mu\text{g/ml}$ и площта под кривата е $235 \pm 96,6 \mu\text{g}\cdot\text{hr/ml}$.

Профилите на средните серумни концентрации в стационарно състояние при лекувани пациенти с РА са C_{max} 2,4 mg/l, спрямо 2,6 mg/l, C_{min} 1,2 mg/l, спрямо 1,4 mg/l и парциална AUC 297 mgh/l, спрямо 316 mgh/l, съответно за 50 mg Enbrel веднъж седмично (n=21), спрямо 25 mg Enbrel два пъти седмично (n=16). При едно открито кръстосано проучване с еднократна доза и два вида лечение при здрави доброволци, етанерцепт, прилаган като еднократна инжекция от 50 mg/ml, се оказва биоеквивалентен на две едновременно приложени инжекции по 25 mg/ml.

При един популационен фармакокинетичен анализ при пациенти с анкилозирац спондилит AUC

на етанерцепт в стационарно състояние са съответно 466 $\mu\text{g}\cdot\text{hr}/\text{ml}$ и 474 $\mu\text{g}\cdot\text{hr}/\text{ml}$ за 50 mg Enbrel веднъж седмично (N = 154) и 25 mg два пъти седмично (N = 148).

Разпределение

Необходима е биекспоненциална крива, за да се опише кривата на концентрацията на етанерцепт във времето. Централният обем на разпределение на етанерцепт е 7,6 l, докато обемът на разпределение в стационарно състояние е 10,4 l.

Елиминиране

Етанерцепт се очиства бавно от организма. Полуживотът е дълъг, приблизително 70 часа. Клирънсът е приблизително 0,066 l/час при пациентите с ревматоиден артрит, който е малко по-нисък от обема от 0,11 l/час, наблюдаван при здрави доброволци. Освен това фармакокинетиката на Enbrel при пациенти с ревматоиден артрит, анкилозиращ спондилит и плакетен псориазис е сходна.

Липсва явна фармакокинетична разлика между мъже и жени.

Линейност

Пропорционалността на дозата не е оценявана официално, но няма привидно насищане на клирънса в дозовия диапазон.

Специални популации

Бъбречно увреждане

Въпреки че има елиминиране на радиоактивността в урината след прилагане на радиомаркиран етанерцепт на пациенти и доброволци, не се наблюдават повишени концентрации на етанерцепт при пациенти с остра бъбречна недостатъчност. Наличието на бъбречно увреждане не трябва да налага промяна в дозировката.

Чернодробно увреждане

Не се наблюдават повишени концентрации на етанерцепт при пациенти с остра чернодробна недостатъчност. Наличието на чернодробно увреждане не трябва да налага промяна в дозировката.

Старческа възраст

Влиянието на напредналата възраст е изследвано при популационния фармакокинетичен анализ на серумните концентрации на етанерцепт. Изчисленията на клирънса и обема при пациенти на възраст от 65 до 87 години са сходни с изчисленията за пациенти под 65-годишна възраст.

Педиатрична популация

Педиатрични пациенти с ювенилен идиопатичен артрит

При едно проучване при протичащ като полиартикуларен ювенилен идиопатичен артрит с Enbrel на 69 пациенти (на възраст от 4 до 17 години) са прилагани 0,4 mg Enbrel/kg два пъти седмично за три месеца. Профилите на серумните концентрации са сходни с тези, наблюдавани при възрастни пациенти с ревматоиден артрит. Най-малките деца (4-годишна възраст) имат понижен клирънс (повишен клирънс, при преизчисляване спрямо теглото) в сравнение с по-големите деца (12-годишна възраст) и възрастни. Симулация на прилагането предполага, че докато по-големите деца (10-17-годишна възраст) ще имат серумни нива, близки до тези, наблюдавани при възрастни, то по-малките деца ще имат явно по-ниски нива.

Педиатрични пациенти с плакетен псориазис

На пациенти с плакетен псориазис в детска възраст (на възраст от 4 до 17 години) се прилага 0,8 mg/kg (до максимална доза от 50 mg седмично) етанерцепт веднъж седмично за максимум

48 седмици. Средните серумни най-ниски концентрации при стационарно състояние са в диапазона от 1,6 до 2,1 mcg/ml на 12-ата, 24-тата и 48-ата седмица. Тези средни концентрации при пациенти с плакaten псориазис в детска възраст са подобни на концентрациите, наблюдавани при пациенти с ювенилен идиопатичен артрит (лекувани с 0,4 mg/kg етанерцепт два пъти седмично до максимална доза от 50 mg седмично). Тези средни концентрации са подобни на наблюдаваните при възрастни пациенти с плакaten псориазис, лекувани с 25 mg етанерцепт два пъти седмично.

5.3 Предклинични данни за безопасност

При токсикологичните проучвания с Enbrel не се наблюдава никаква лимитираща дозата токсичност или токсичност към прицелен орган. Счита се, че Enbrel не е генотоксичен според набор от *in vitro* и *in vivo* проучвания. С Enbrel не са провеждани проучвания за карциногенност и стандартни оценки за фертилитет и постнатална токсичност поради развитие на неутрализиращи антитела при гризачи.

Enbrel не води до леталитет или забележими признаци на токсичност при мишки и плъхове след еднократна подкожна доза от 2000 mg/kg или еднократна интравенозна доза от 1000 mg/kg. Enbrel не показва лимитираща дозата токсичност или токсичност към прицелен орган при маймуни *Suonomolgus* след подкожно приложение два пъти седмично за 4 или 26 последователни седмици в доза (15 mg/kg), която води до серумни концентрации на лекарството, изчислени въз основа на AUC, които са 27 пъти по-високи от тези, получени при хора при препоръчваната доза от 25 mg.

6. ФАРМАЦЕВТИЧНИ ДАННИ

6.1 Списък на помощните вещества

Захароза
Натриев хлорид
L-аргинин хидрохлорид
Натриев хидрогенфосфат дихидрат
Натриев дихидрогенфосфат дихидрат
Вода за инжекции

6.2 Несъвместимости

При липса на проучвания за несъвместимости този лекарствен продукт не трябва да се смесва с други лекарствени продукти.

6.3 Срок на годност

30 месеца

6.4 Специални условия на съхранение

Да се съхранява в хладилник (2°C – 8°C).
Да не се замразява.

Enbrel може да се съхранява при максимална температура до 25°C за еднократен период до четири седмици; след това той не трябва да се поставя отново в хладилник. Enbrel трябва да се изхвърли, ако не се използва в рамките на четири седмици след изваждане от хладилника.

Съхранявайте предварително напълнените спринцовки в картонената опаковка, за да се предпазят от светлина.

6.5 Вид и съдържание на опаковката

Enbrel 25 mg инжекционен разтвор в предварително напълнена спринцовка

Спринцовка от безцветно стъкло (стъкло тип I) с игла от неръждаема стомана, гумено покритие на иглата и пластмасово бутало. Картонените опаковки съдържат 4, 8, 12 или 24 предварително напълнени спринцовки с Enbrel и 4, 8, 12 или 24 тампона, напоени със спирт. Покритието на иглата съдържа сух естествен каучук (латекс) (вж. точка 4.4). Не всички видове опаковки могат да бъдат пуснати на пазара.

Enbrel 50 mg инжекционен разтвор в предварително напълнена спринцовка

Спринцовка от безцветно стъкло (стъкло тип I) с игла от неръждаема стомана, гумено покритие на иглата и пластмасово бутало.

Картонените опаковки съдържат 2, 4 или 12 предварително напълнени спринцовки с Enbrel и 2, 4 или 12 тампона, напоени със спирт. Покритието на иглата съдържа сух естествен каучук (латекс) (вж. точка 4.4). Не всички видове опаковки могат да бъдат пуснати на пазара.

6.6 Специални предпазни мерки при изхвърляне и работа

Преди инжектиране предварително напълнената спринцовка с Enbrel за еднократна употреба трябва да се остави да достигне стайна температура (приблизително 15 до 30 минути).

Покритието на иглата не трябва да се сваля, докато предварително напълнената спринцовка се остави да достигне стайна температура. Разтворът трябва да е бистър до леко опалесцентен, безцветен до бледожълт или бледокафяв и може да съдържа малки полупрозрачни или бели частици протеин.

Подробни указания за приготвяне и приложение на разтворения флакон с Enbrel са дадени в листовката, точка 7 „Указания за употреба”.

Неизползваният лекарствен продукт или отпадъчните материали от него трябва да се изхвърлят в съответствие с местните изисквания.

7. ПРИТЕЖАТЕЛ НА РАЗРЕШЕНИЕТО ЗА УПОТРЕБА

Pfizer Europe MA EEIG
Boulevard de la Plaine 17
1050 Bruxelles
Белгия

8. НОМЕР(А) НА РАЗРЕШЕНИЕТО ЗА УПОТРЕБА

Enbrel 25 mg инжекционен разтвор в предварително напълнена спринцовка

EU/1/99/126/013
EU/1/99/126/014
EU/1/99/126/015
EU/1/99/126/026

Enbrel 50 mg инжекционен разтвор в предварително напълнена спринцовка

EU/1/99/126/016
EU/1/99/126/017
EU/1/99/126/018

9. ДАТА НА ПЪРВО РАЗРЕШАВАНЕ/ПОДНОВЯВАНЕ НА РАЗРЕШЕНИЕТО ЗА УПОТРЕБА

Дата на първо разрешаване: 03 февруари 2000 г.

Дата на последно подновяване: 26 ноември 2009 г.

10. ДАТА НА АКТУАЛИЗИРАНЕ НА ТЕКСТА

Подробна информация за този лекарствен продукт е предоставена на уебсайта на Европейската агенция по лекарствата <http://www.ema.europa.eu>.

1. ИМЕ НА ЛЕКАРСТВЕНИЯ ПРОДУКТ

Enbrel 25 mg инжекционен разтвор в предварително напълнена писалка

Enbrel 50 mg инжекционен разтвор в предварително напълнена писалка

2. КАЧЕСТВЕН И КОЛИЧЕСТВЕН СЪСТАВ

Enbrel 25 mg инжекционен разтвор в предварително напълнена писалка

Всяка предварително напълнена писалка съдържа 25 mg етанерцепт (etanercept).

Enbrel 50 mg инжекционен разтвор в предварително напълнена писалка

Всяка предварително напълнена писалка съдържа 50 mg етанерцепт (etanercept).

Етанерцепт е рецептор за човешки тумор-некротизиращ фактор, р75 Fc фузионен протеин, получен чрез рекомбинантна ДНК технология в експресираща система от бозайник от яйчник на китайски хамстер (СНО).

За пълния списък на помощните вещества вижте точка 6.1.

3. ЛЕКАРСТВЕНА ФОРМА

Инжекционен разтвор

Разтворът е бистър и безцветен до бледожълт или бледокафяв.

4. КЛИНИЧНИ ДАННИ

4.1 Терапевтични показания

Ревматоиден артрит

Enbrel в комбинация с метотрексат е показан за лечение на умерено тежък до тежък активен ревматоиден артрит при възрастни, когато отговорът на модифициращи болестта антиревматоидни лекарства, включително метотрексат (освен ако е противопоказан), не е достатъчен.

Enbrel може да се прилага като монотерапия в случай на непоносимост към метотрексат или когато продължителното лечение с метотрексат е неподходящо.

Enbrel е показан също при лечението на тежък, активен и прогресиращ ревматоиден артрит при възрастни, които не са лекувани преди това с метотрексат.

Доказано е, че Enbrel, самостоятелно или в комбинация с метотрексат, понижава скоростта на прогресия на увреждането на ставите, оценено чрез рентгенографско изследване, и че подобрява физическите функции.

Ювенилен идиопатичен артрит

Лечение на полиартрит (с положителен или отрицателен ревматоиден фактор) и разширен олигоартрит при деца и юноши на възраст 2 години и повече, които са имали недостатъчен отговор или са се оказали с непоносимост към метотрексат.

Лечение на псориатичен артрит при юноши на възраст 12 години и повече, които са имали недостатъчен отговор или са с доказана непоносимост към метотрексат.

Лечение на ентезит-свързан артрит при юноши на възраст 12 години и повече, които са имали недостатъчен отговор или са с доказана непоносимост към конвенционалната терапия.

Псориатичен артрит

Лечение на активен и прогресиращ псориатичен артрит при възрастни, когато отговорът към предишната модифицираща болестта антиревматична лекарствена терапия е бил недостатъчен. Доказано е, че Enbrel подобрява физическите функции при пациенти с псориатичен артрит и че намалява скоростта на прогресия на увреждането на периферните стави, оценено чрез рентгенографско изследване, при пациенти с подвидове на заболяването, изразяващи се в симетричен полиартрит.

Аксиален спондилоартрит

Анкилозиращ спондилит (АС)

Лечение на тежък активен анкилозиращ спондилит при възрастни, които са имали недостатъчен отговор към конвенционалната терапия.

Аксиален спондилоартрит без рентгенографски промени

Лечение на тежък аксиален спондилоартрит без рентгенографски промени при възрастни, с обективни признаци на възпаление, демонстрирани чрез повишен С-реактивен протеин (CRP) и/или данни от ядрено-магнитен резонанс (ЯМР), които са показали недостатъчен отговор към нестероидни противовъзпалителни средства (НСПВС).

Плакатен псориазис

Лечение на умерен до тежък плакатен псориазис при възрастни, които не са отговорили, имали са противопоказания или са с непоносимост към друг вид системна терапия, включително циклоспорин, метотрексат или псорален и UVA лъчи (PUVA) (вж. точка 5.1).

Плакатен псориазис в детска възраст

Лечението на хроничен тежък плакатен псориазис при деца и юноши на възраст от 6 години нагоре, които са неадекватно контролирани, или имат непоносимост към други системни терапии или фототерапии.

4.2 Дозировка и начин на приложение

Лечението с Enbrel трябва да се започне и да се следи от лекари специалисти по диагностика и лечение на ревматоиден артрит, ювенилен идиопатичен артрит, псориатичен артрит, анкилозиращ спондилит, аксиален спондилоартрит без рентгенографски промени, плакатен псориазис или плакатен псориазис в детска възраст. На пациентите, лекувани с Enbrel, трябва да бъде предоставена карта на пациента.

Enbrel предварително напълнена писалка се предлага с количество на активното вещество 25 mg и 50 mg. Други форми на Enbrel се предлагат с количество на активното вещество 10 mg, 25 mg и 50 mg.

Дозировка

Ревматоиден артрит

Препоръчаната доза е 25 mg Enbrel, прилагани два пъти седмично. В други случаи 50 mg Enbrel, прилагани един път седмично, също са доказано безопасни и ефективни (вж. точка 5.1).

Псориазичен артрит, анкилозиращ спондилит и аксиален спондилоартрит без рентгенографски промени

Препоръчваната доза е 25 mg Enbrel, прилагани два пъти седмично, или 50 mg Enbrel, прилагани един път седмично.

За всички посочени по-горе показания наличните данни предполагат, че клиничен отговор обикновено се постига в рамките на 12 седмици лечение. Трябва много внимателно да се обмисли продължаване на терапията при пациент, който не се повлиява в рамките на този период.

Плакатен псориазис

Препоръчваната доза Enbrel е 25 mg, прилагани два пъти седмично, или 50 mg, прилагани веднъж седмично. Като алтернатива могат да се прилагат 50 mg два пъти седмично до 12 седмици, последвани, ако е необходимо, от доза от 25 mg два пъти седмично или 50 mg веднъж седмично. Лечението с Enbrel трябва да продължи до постигане на ремисия, за максимум 24 седмици. За някои възрастни пациенти може да е подходящо продължаване на лечението след 24 седмици (вж. точка 5.1). Лечението трябва да се спре при пациентите, които не показват никакъв отговор след 12 седмици. Ако е показано повторно лечение с Enbrel, трябва да се спазват същите насоки за продължителността на лечението. Дозата трябва да бъде 25 mg два пъти седмично или 50 mg веднъж седмично.

Специални популации

Бъбречно и чернодробно увреждане

Не се налага адаптиране на дозата.

Старческа възраст

Не се налага адаптиране на дозата. Дозировката и начинът на приложение са едни и същи за възрастни от 18-64 години.

Педиатрична популация

Дозата на Enbrel е на база телесно тегло на педиатрични пациенти. Пациенти с тегло под 62,5 kg трябва да бъдат прецизно дозирани на база mg/kg, като се използват формите прах и разтворител за инжекционен разтвор или прах за инжекционен разтвор (вж. по-долу за прилагане за конкретно указание). Пациенти с тегло 62,5 kg или повече могат да бъдат дозирани, като се използва предварително напълнена спринцовка с фиксирана доза или предварително напълнена писалка.

Безопасността и ефикасността на Enbrel при деца на възраст под 2 години не са установени. Липсват данни.

Ювенилен идиопатичен артрит

Препоръчваната доза е 0,4 mg/kg (до максимум 25 mg на доза), прилагани два пъти седмично като подкожна инжекция с интервал от 3-4 дни между дозите или 0,8 mg/kg (до максимум 50 mg на доза), прилаган веднъж седмично. Трябва да се обмисли преустановяване на лечението при пациенти, които не показват отговор след 4 месеца.

Дозовата форма с количество на активното вещество 10 mg във флакон може да бъде подходяща за приложение при деца с ювенилен идиопатичен артрит и с тегло под 25 kg.

Не са провеждани официални клинични изпитвания при деца на възраст от 2 до 3 години. Въпреки това, ограничените данни за безопасност, получени от пациентски регистър предполагат, че профилът на безопасност при деца от 2 до 3 години е подобен на този при възрастни и при деца на възраст 4 и повече години, при дози от 0,8 mg/kg седмично подкожно (вж. точка 5.1).

Като цяло няма съответна употреба на Enbrel при деца на възраст под 2 години с показание ювенилен идиопатичен артрит.

Плакатен псориазис в детска възраст (на възраст 6 и повече години)
Препоръчаната доза е 0,8 mg/kg (до максимум 50 mg на доза) веднъж седмично за максимум 24 седмици. Лечението трябва да се преустанови при пациенти, които не показват отговор след 12 седмици.

Ако е показано повторно лечение с Enbrel, трябва да се следват горните указания за продължителност на лечението. Дозата трябва да е 0,8 mg/kg (до максимум 50 mg на доза) веднъж седмично.

Като цяло няма съответна употреба на Enbrel при деца на възраст под 6 години при показание плакатен псориазис.

Начин на приложение

Enbrel се прилага чрез подкожна инжекция (вж. точка 6.6).

Подробни указания за приложение са дадени в листовката, точка 7 „Указания за употреба”.
Подробни указания относно възникнали грешки в прилагането или при промени в планирането на дозите, включително при пропуснати дози, са дадени в точка 3 на листовката.

4.3 Противопоказания

Свръхчувствителност към активното вещество или към някое от помощните вещества, изброени в точка 6.1.

Сепсис или риск от сепсис.

Лечение с Enbrel не трябва да се започва при пациенти с активни инфекции, включително хронични или локализирани инфекции.

4.4 Специални предупреждения и предпазни мерки при употреба

За да се подобри проследимостта на биологичните лекарствени продукти, името и партидният номер на приложения продукт трябва ясно да се записват (или посочат) в картоната на пациента.

Инфекции

Пациентите трябва да бъдат оценявани за инфекции преди, по време на и след лечението с Enbrel, като се има предвид, че средният елиминационен полуживот на етанерцепт е приблизително 70 часа (диапазон 7 до 300 часа).

При употреба на Enbrel се съобщава за сериозни инфекции, сепсис, туберкулоза и опортюнистични инфекции, включително инвазивни гъбични инфекции, листериоза и легионелоза (вж. точка 4.8). Тези инфекции се дължат на бактерии, микобактерии, гъбички, вируси и паразити (включително протозоа). В някои случаи определени гъбични и други опортюнистични инфекции не са били разпознати, което е довело до забавяне на подходящото лечение и понякога до смърт. При оценяване на пациентите за инфекции трябва да се има предвид риска на пациента за съветни опортюнистични инфекции (напр. експозиция на ендемични микози).

Пациентите, които развиват нова инфекция, докато са на лечение с Enbrel, трябва да се наблюдават внимателно. Приложението на Enbrel трябва да се спре, ако пациентът развие сериозна инфекция. Безопасността и ефикасността на Enbrel при пациенти с хронични инфекции не са оценявани. Лекарите трябва да подхождат внимателно, когато разглеждат употребата на Enbrel при пациенти с анамнеза за рецидивиращи или хронични инфекции или със съпътстващи

заболявания, които могат да предразположат пациентите към инфекции като напреднал или лошо контролиран диабет.

Туберкулоза

При пациенти, лекувани с Enbrel, се съобщават случаи на активна туберкулоза, включително милиарна туберкулоза и туберкулоза с извънбелодробна локализация.

Преди започване на лечението с Enbrel всички пациенти трябва да бъдат изследвани както за активна, така и за неактивна („латентна“) туберкулоза. Изследването трябва да включва обстойна анамнеза с лична анамнеза за туберкулоза или възможни предхождащи контакти с туберкулоза и минала и/или настояща имуносупресивна терапия. Трябва да се извършат съответните скринингови изследвания, т.е. кожен тест с туберкулин и рентгенография на гръдния кош, на всички пациенти (може да се прилагат местните препоръки). Препоръчва се провеждането на тези тестове да се записва в картата на пациента. Напомня се на предписващите за риск от фалшиво-отрицателни резултати при кожен туберкулинов тест, особено при тежко болни или имунокомпрометирани пациенти.

Ако се установи активна туберкулоза, не трябва да се започва лечение с Enbrel. При установяване на неактивна („латентна“) туберкулоза, преди започване на лечението с Enbrel, трябва да се започне лечение за латентна туберкулоза с противотуберкулозни средства, в съответствие с местните препоръки. При това положение трябва много внимателно да се прецени съотношението полза/риск от лечение с Enbrel.

Всички пациенти трябва да бъдат инструктирани да потърсят медицинска помощ при наличие на признаци/симптоми (напр. продължителна кашлица, отслабване/загуба на тегло, субфебрилитет), които настъпват по време на или след лечение с Enbrel и предполагат наличие на туберкулозна инфекция.

Реактивация на хепатит В

При пациенти, вече инфектирани с вируса на хепатит В (HBV) и лекувани едновременно с TNF-антагонисти, в т. ч. Enbrel, се съобщава за реактивиране на хепатит В. Това включва съобщения за реактивиране на хепатит В при пациенти, които са били анти-HBc положителни, но HBsAg отрицателни. Преди започване на лечение с Enbrel пациентите трябва да бъдат изследвани за наличие на инфекция с HBV. Пациенти, които се окажат положителни за инфекция с HBV, трябва да бъдат консултирани от лекар с опит в лечението на хепатит В. Необходимо е повишено внимание, когато се прилага Enbrel при пациенти, вече инфектирани с HBV. Такива пациенти трябва да се проследяват за признаци и симптоми на активна HBV инфекция в хода на лечението и в продължение на няколко седмици след прекратяването му. Не са налични съответни данни от едновременно лечение с противовирусни препарати и TNF-антагонисти при пациенти, инфектирани с HBV. При пациенти, които развият инфекция с HBV, приложението на Enbrel трябва да бъде спряно и да се започне ефективна противовирусна терапия с подходящо поддържащо лечение.

Влошаване на хепатит С

Има съобщения за влошаване на хепатит С при пациенти, получаващи Enbrel. Enbrel трябва да се прилага внимателно при пациенти с анамнеза за хепатит С.

Съпътстващо лечение с анакинра

Съвместното приложение на Enbrel и анакинра е свързано с повишен риск от сериозни инфекции и неутропения в сравнение само с Enbrel. Тази комбинация не показва повишена клинична полза. Ето защо комбинираната употреба на Enbrel и анакинра не се препоръчва (вж. точки 4.5 и 4.8).

Съпътстващо лечение с абатацепт

При клинични проучвания съпътстващото лечение с Enbrel и абатацепт води до увеличена честота на сериозни нежелани реакции. Тази комбинация не е показала повишена клинична полза; употребата ѝ не се препоръчва (вж. точка 4.5).

Алергични реакции

Често се съобщават алергични реакции, свързани с приложението на Enbrel. Алергичните реакции включват ангиоедем и уртикария. Възникват и сериозни реакции. Ако възникне сериозна алергична или анафилактична реакция, лечението с Enbrel трябва незабавно да се спре и да се започне подходяща терапия.

Капачката на иглата на предварително напълнената писалка съдържа латекс (сух естествен каучук), който може да причини реакции на свръхчувствителност, когато с него работят или когато Enbrel се прилага на хора с известна или възможна чувствителност към латекс.

Имуносупресия

Съществува възможност TNF-антагонистите, включително Enbrel, да повлияят защитата на гостоприемника срещу инфекции и малигнени заболявания, тъй като TNF медира възпалението и модулира клетъчните имунни отговори. При едно проучване при 49 възрастни пациенти с ревматоиден артрит, лекувани с Enbrel, липсват доказателства за потискане на свръхчувствителността от забавен тип, потискане на нивата на имуноглобулините или промяна в броя на популациите на ефекторните клетки.

Двама пациенти с ювенилен идиопатичен артрит развиват варицелна инфекция и признаци и симптоми на асептичен менингит, който отшумява без последствия. Пациентите със значителна експозиция на вируса на варицелата трябва временно да спрат терапията с Enbrel и да се помисли за профилактичното им лечение с имуноглобулин срещу варицела зостер.

Не са оценявани безопасността и ефикасността на Enbrel при пациенти с имуносупресия.

Злокачествени и лимфопролиферативни заболявания

Солидни тумори и злокачествени кръвни заболявания (с изключение на рак на кожата)

В постмаркетинговия период също са получени съобщения за различни злокачествени заболявания (включително карцином на гърдата и белия дроб и лимфом) (вж. точка 4.8).

При контролираните части на клинични проучвания на TNF-антагонистите се наблюдават повече случаи на лимфом при пациентите, получаващи TNF-антагонист, в сравнение с контролните пациенти. Честотата обаче е ниска и периодът на проследяване на пациентите на плацебо е по-къс отколкото за пациентите, получаващи терапия с TNF-антагонист. От постмаркетинговия опит се съобщават случаи на левкемия при пациенти, лекувани с TNF-антагонисти. Съществува повишен фонов риск от лимфом и левкемия при пациенти с ревматоиден артрит с продължително, високоактивно, възпалително заболяване, което усложнява оценката на риска.

Въз основа на настоящите познания не може да се изключи евентуален риск от развитие на лимфоми, левкемия или други хематопоеични или солидни злокачествени заболявания при пациенти, лекувани с TNF-антагонист. Трябва да се подхожда с повишено внимание, когато се разглежда терапия с TNF-антагонисти при пациенти с анамнеза за злокачествени заболявания или когато се обсъжда продължаващо лечение при пациенти, които развиват злокачествено заболяване.

От постмаркетинговия опит се съобщава за злокачествени заболявания, някои от които с фатален изход, при деца, юноши и млади хора (до 22-годишна възраст), лекувани с TNF-антагонисти (започване на терапията \leq 18-годишна възраст), включително с Enbrel. Приблизително

половината от случаите са лимфони. Останалите случаи представляват различни злокачествени заболявания и включват редки злокачествени заболявания, обичайно свързани с имunosупресия. Не може да се изключи риск от развитие на злокачествени заболявания при деца и юноши, лекувани с TNF-антагонисти.

Кожен рак

При пациенти, лекувани с TNF-антагонисти, в т.ч. Enbrel, се съобщава за меланом и немеланомен кожен рак (NMSC). В постмаркетинговия период много рядко при пациенти, лекувани с Enbrel, се съобщава за Меркел-клетъчен карцином. Препоръчват се периодични дерматологични прегледи на всички пациенти, особено за онези с рискови фактори за кожен рак.

Комбинирането на резултатите от контролираните клинични проучвания показва, че повечето случаи на NMSC се наблюдават при пациенти, получаващи Enbrel, особено при тези с псориазис, в сравнение с контролната група пациенти.

Ваксинации

Не трябва да се прилагат живи ваксини заедно с Enbrel. Липсват налични данни за вторично предаване на инфекцията от живите ваксини при пациенти, получаващи Enbrel. При едно двойносляпо, плацебо-контролирано, рандомизирано клинично проучване при възрастни пациенти с псориатичен артрит 184 пациенти получават също поливалентна пневмококова полизахаридна ваксина на седмица 4. При това проучване повечето пациенти с псориатичен артрит, получаващи Enbrel, са в състояние да изградят ефективен В-клетъчен имуноен отговор към пневмоковата полизахаридна ваксина, но титрите като цяло са умерено по-ниски и по-малко пациенти имат двукратно повишение на титрите в сравнение с пациентите, които не получават Enbrel. Клиничната значимост на това е неизвестна.

Образуване на автоантитела

Лечението с Enbrel може да доведе до образуването на автоимунни антитела (вж. точка 4.8).

Хематологични реакции

При пациентите, лекувани с Enbrel, се съобщават редки случаи на панцитопения и много редки случаи на апластична анемия, някои с фатален изход. Трябва да се подхожда внимателно при пациентите, лекувани с Enbrel, които имат предхождаща анамнеза за кръвни заболявания. Всички пациенти и родители/болногледачи трябва да бъдат посъветвани, че ако пациентът развие признаци и симптоми, предполагащи кръвни заболявания или инфекции (напр. персистиращ фебрилитет, възпалено гърло, поява на синини, кръвоизлив, бледност), докато е на Enbrel, те трябва да потърсят незабавна медицинска консултация. Такива пациенти трябва бързо да се изследват, включително пълна кръвна картина. Ако кръвните заболявания се потвърдят, Enbrel трябва да се спре.

Неврологични нарушения

Съществуват редки съобщения за демиелинизиращи заболявания на ЦНС при пациенти, лекувани с Enbrel (вж. точка 4.8). Освен това има редки съобщения за периферни демиелинизиращи полиневропатии (включително синдром на Guillain-Barré, хронична възпалителна демиелинизираща полиневропатия, демиелинизираща полиневропатия и мултифокална моторна невропатия). Въпреки че не са провеждани клинични проучвания, които да оценяват лечението с Enbrel при пациенти с множествена склероза, клиничните проучвания на други TNF антагонисти при пациенти с множествена склероза показват повишение на активността на заболяването. Препоръчва се внимателна оценка на съотношението риск/полза, включително неврологична оценка, когато се предписва Enbrel на пациенти с предшестващо или новопоявило се демиелинизиращо заболяване или на тези, за които се приема, че имат повишен риск от развитие на демиелинизиращо заболяване.

Комбинирана терапия

При едно контролирано клинично проучване с продължителност от две години при пациенти с ревматоиден артрит комбинацията от Enbrel и метотрексат не води до неочаквани находки по отношение на безопасността и профилът на безопасност на Enbrel, когато се прилага в комбинация с метотрексат, е сходен с профилите, които се съобщават от проучвания с Enbrel и метотрексат самостоятелно. В ход са дългосрочни проучвания за оценка на безопасността на комбинацията. Не е установена дългосрочната безопасност на Enbrel в комбинация с други модифициращи болестта антиревматоидни средства (МБАРС).

Не е проучвана употребата на Enbrel в комбинация с други видове системна терапия или фототерапия за лечение на псориазис.

Бъбречно и чернодробно увреждане

Въз основа на фармакокинетичните данни (вж. точка 5.2) не е необходимо адаптиране на дозата при пациенти с бъбречно или чернодробно увреждане. Клиничният опит с такива пациенти е ограничен.

Застойна сърдечна недостатъчност (Сърдечна недостатъчност, застойна)

Лекарите трябва да подхождат предпазливо, когато използват Enbrel при пациенти, които имат застойна сърдечна недостатъчност (ЗСН). Има постмаркетингови съобщения за влошаване на ЗСН със или без конкретни провокиращи фактори при пациенти, приемащи Enbrel. Получени са и редки (< 0,1%) съобщения за новопоявила се ЗСН, включително ЗСН при пациенти без известно предшестващо сърдечно-съдово заболяване. Някои от тези пациенти са били на възраст под 50 години. Две големи клинични проучвания, оценяващи употребата на Enbrel при лечението на ЗСН, са приключени преждевременно поради липсата на ефикасност. Въпреки че не са окончателни, данните от едно от тези проучвания предполагат евентуална тенденция към влошаване на ЗСН при пациентите, разпределени за лечение с Enbrel.

Алкохолен хепатит

При фаза II на рандомизирано, плацебо-контролирано проучване при 48 хоспитализирани пациенти, лекувани с Enbrel или плацебо за умерено тежък до тежък хепатит, Enbrel не е ефикасен, а смъртността при пациентите, лекувани с Enbrel е значимо по-висока след 6 месеца. Следователно, Enbrel не трябва да се използва за лечение на пациенти с алкохолен хепатит. Лекарите трябва да подхождат предпазливо, когато използват Enbrel при пациенти, които страдат също от умерено тежък до тежък алкохолен хепатит.

Грануломатоза на Wegener

Едно плацебо-контролирано проучване, при което 89 възрастни пациенти са лекувани с Enbrel в допълнение към стандартната терапия (включваща циклофосфамид или метотрексат и глюкокортикостероиди) за средна продължителност от 25 месеца, не показва, че Enbrel е ефективно лечение за грануломатозата на Wegener. Честотата на различните видове некожни злокачествени заболявания е значително по-висока при пациентите, лекувани с Enbrel, отколкото в контролната група. Enbrel не се препоръчва за лечение на грануломатозата на Wegener.

Хипогликемия при пациенти, лекувани за диабет

Има съобщения за хипогликемия след започване на лечение с Enbrel при пациенти, получаващи лечение за диабет, което налага намаляване на противодиабетните лекарства при някои от тези пациенти.

Специални популации

Старческа възраст

При фаза III проучвания при ревматоиден артрит, псориазичен артрит и анкилозиращ спондилит при пациенти на 65 или повече години, които са получавали Enbrel като цяло не са наблюдавани различия в нежеланите събития, сериозните нежелани събития и сериозните инфекции, в сравнение с по-младите пациенти. Трябва обаче да се подхожда внимателно при лечение на пациенти в старческа възраст и да се обръща особено внимание по отношение на възникването на инфекции.

Педиатрична популация

Ваксинации

Препоръчва се педиатричните пациенти, ако е възможно, да получат всички имунизации съгласно настоящите имунизационни насоки преди започване на лечение с Enbrel (вж. по-горе Ваксинации).

Съдържание на натрий

Този лекарствен продукт съдържа по-малко от 1 mmol натрий (23 mg) на дозова единица. Пациентите на диета с ниско съдържание на натрий може да бъдат информирани, че този лекарствен продукт практически не съдържа натрий.

4.5 Взаимодействие с други лекарствени продукти и други форми на взаимодействие

Съпътстващо лечение с анакинра

При възрастни пациенти, лекувани с Enbrel и анакинра, се наблюдава по-висока честота на сериозните инфекции в сравнение с пациентите, лекувани или само с Enbrel, или само с анакинра (анамнестични данни).

Освен това при едно двойносляпо плацебо-контролирано проучване при възрастни пациенти, получаващи базово метотрексат, при пациентите, лекувани с Enbrel и анакинра, се наблюдава по-висока честота на сериозните инфекции (7%) и неутропения отколкото при пациентите, лекувани с Enbrel (вж. точки 4.4 и 4.8). Комбинацията от Enbrel и анакинра не показва повишена клинична полза и затова не се препоръчва.

Съпътстващо лечение с абатацепт

При клинични проучвания съпътстващото лечение с Enbrel и абатацепт води до увеличена честота на сериозни нежелани реакции. Тази комбинация не е показала повишена клинична полза; употребата ѝ не се препоръчва (вж. точка 4.4).

Съпътстващо лечение със сулфасалазин

При едно клинично проучване при възрастни пациенти, които са получавали установени дози сулфасалазин, към които се добавя Enbrel, пациентите в групата на комбинирана терапия получават статистически значимо понижение на средния брой левкоцити в сравнение с групите, лекувани с Enbrel или сулфасалазин самостоятелно. Клиничното значение на това взаимодействие не е известно. Лекарите трябва да подхождат с повишено внимание, когато обмислят комбинирана терапия със сулфасалазин.

Липса на взаимодействия

При клиничните проучвания не са наблюдавани взаимодействия, когато Enbrel се прилага с глюкокортикоиди, салицилати (с изключение на сулфасалазин), нестероидни противовъзпалителни средства (НСПВС), аналгетици или метотрексат. Вижте точка 4.4 за съвет за ваксинацията.

Не са наблюдавани клинично значими фармакокинетични взаимодействия с други лекарства в проучвания с метотрексат, дигоксин или варфарин.

4.6 Фертилитет, бременност и кърмене

Жени с детероден потенциал

Жените с детероден потенциал трябва да обмислят използването на подходяща контрацепция, за да избегнат забременяване по време на терапията с Enbrel и в рамките на 3 седмици след прекратяване на терапията.

Бременност

Проучванията за токсичност върху развитието, проведени при плъхове и зайци, не показват никакви доказателства за увреждане на фетуса или новородените плъхчета поради етанерцепт. Ефектите на етанерцепт върху изходите от бременността са изследвани в две обсервационни кохортни проучвания. В едно обсервационно проучване, сравняващо бременност с експозиция на етанерцепт (n=370) през първия триместър, с бременност без експозиция на етанерцепт или други TNF-антагонисти (n=164) (коригирано съотношение на шансовете 2,4; 95% CI: 1,0–5,5), е установена по-висока честота на тежките вродени дефекти. Типовете тежки вродени дефекти са съответствали на най-често съобщаваните в общата популация и не е установен конкретен модел на аномалиите. Не се наблюдава промяна в честотата на спонтанни аборти, мъртво раждане или леки малформации. В друго обсервационно проучване – мултинационално проучване по регистър, сравняващо риска от нежелан изход от бременността при жени с експозиция на етанерцепт през първите 90 дни на бременността (n=425) с този при жени с експозиция на небиологични лекарства (n=3 497), не се наблюдава повишен риск от тежки вродени дефекти (некоригирано съотношение на шансовете [OR] = 1,22; 95% CI: 0,79–1,90; коригирано OR = 0,96; 95% CI: 0,58–1,60, след корекция за държава, заболяване на майката, паритет, възраст на майката и тютюнопушене през ранната бременност). В това проучване също така не се наблюдава повишен риск от леки вродени дефекти, преждевременно раждане, мъртво раждане или инфекции през първата година от живота при кърмачета, родени от жени с експозиция на етанерцепт по време на бременността. Enbrel трябва да се използва по време на бременност само при категорична необходимост.

Етанерцепт преминава през плацентата и се открива в серума на кърмачета, чиито майки са лекувани с Enbrel по време на бременността. Клиничното значение на този факт не е известно, обаче кърмачетата може да са изложени на повишен риск от инфекция. Обикновено не се препоръчва прилагането на живи ваксини на кърмачета до 16 седмици след последната доза Enbrel на майката.

Кърмене

При лактиращи плъхове след подкожно приложение етанерцепт се екскретира в кърмата и се открива в серума на малките плъхчета. Ограничена информация от публикуваната литература сочи, че етанерцепт се открива в ниски нива в кърмата при хора. Може да се обмисли употреба на етанерцепт по време на кърмене, като се вземат предвид ползата от кърменето за детето и ползата от терапията за жената.

Независимо че се очаква системната експозиция на кърмачето да бъде ниска, тъй като етанерцепт се разгражда значително в стомашно-чревния тракт, наличните данни относно системната експозиция на кърмачето са ограничени. Следователно приложението на живи ваксини (напр. БЦЖ) на кърмачето, когато майката получава етанерцепт, може да се обмисли 16 седмици след спиране на кърменето (или на по-ранен етап, ако серумните нива на етанерцепт при кърмачето са неустойчиви).

Фертилитет

Липсват предклинични данни за пери- и постнаталната токсичност на етанерцепт и за ефектите на етанерцепт върху фертилитета и общите репродуктивни възможности.

4.7 Ефекти върху способността за шофиране и работа с машини

Enbrel не повлиява или повлиява пренебрежимо способността за шофиране и работа с машини.

4.8 Нежелани лекарствени реакции

Обобщение на профила на безопасност

Най-често съобщаваните нежелани реакции са реакции на мястото на приложение (като болка, подуване, сърбеж, зачервяване и кървене от мястото на инжектиране), инфекции (като инфекции на горните дихателни пътища, бронхит, инфекции на пикочния мехур и инфекции на кожата), главоболие, алергични реакции, образуване на автоантитела, сърбеж и втрисане.

Сериозни нежелани реакции също са съобщавани за Enbrel. TNF-антагонисти, като Enbrel, повлияват имунната система и тяхната употреба може да засегне защитните механизми на организма срещу инфекция и рак. Сериозните инфекции засягат по-малко от 1 на 100 пациенти, лекувани с Enbrel. Съобщенията включват фатални и животозастрашаващи инфекции и сепсис. При употребата на Enbrel са съобщавани също различни случаи на малигнени заболявания, включително рак на гърдата, белия дроб, кожата и лимфните възли (лимфом).

Съобщавани са също сериозни хематологични, неврологични и автоимунни реакции. Те включват редки съобщения за панцитопения и много редки съобщения за апластична анемия. Случаи на централна и периферна демиелинизация са наблюдавани рядко и респективно много рядко при приложение на Enbrel. Има редки съобщения за лупус, състояния, свързани с лупус и васкулит.

Табличен списък на нежеланите реакции

Следният списък от нежелани реакции се основава на опита от клиничните проучвания и на постмаркетинговия опит.

За всяка система от органи нежеланите реакции са изброени под означения за честота (брой пациенти, за които се очаква да получат реакцията), като се използват следните категории: много чести ($\geq 1/10$); чести ($\geq 1/100$ до $< 1/10$); нечести ($\geq 1/1000$ до $< 1/100$); редки ($\geq 1/10\ 000$ до $< 1/1000$); много редки ($< 1/10\ 000$); с неизвестна честота (от наличните данни не може да бъде направена оценка).

Системо-органен клас	Много Чести $\geq 1/10$	Чести $\geq 1/100$ до $< 1/10$	Нечести $\geq 1/1\ 000$ до $< 1/100$	Редки $\geq 1/10\ 000$ до $< 1/1\ 000$	Много редки $< 1/10\ 000$	С неизвестна честота (от наличните данни не може да бъде направена оценка)
Инфекции и инфестации	Инфекция (включително инфекция на горните дихателни пътища, бронхит, цистит, кожна инфекция)*		Сериозни инфекции (включително пневмония, целулит, бактериален артрит, сепсис и паразитна инфекция)*	Туберкулоза, опортюнистична инфекция (включително инвазивни гъбични, протозойни, бактериални, атипични микобактериални, вирусни инфекции и <i>Legionella</i>)*		Реактивиране на хепатит В, <i>listeria</i>
Неоплазми – доброкачествени, злокачествени и неопределени (включително кисти и полипи)			Немеланомен кожен рак* (вж. точка 4.4)	Злокачествен меланом (вж. точка 4.4), лимфом, левкемия		Меркел-клетъчен карцином (вж. точка 4.4), сарком на Kaposi
Нарушения на кръвта и лимфната система			Тромбоцитопения, анемия, левкопения, неутропения	Панцитопения*	Апластична анемия*	Хемофагоцитна лимфохистиоцитоза (синдром на активиране на макрофагите)*
Нарушения на имунната система		Алергични реакции (вж. Нарушения на кожата и подкожната тъкан), образуване на автоантитела*	Васкулит (включително васкулит, позитивен за антитела срещу неутрофилите в цитоплазмата)	Сериозни алергични/анафилактични реакции (включително ангиоедем, бронхоспазъм), саркоидоза		Влошаване на симптомите на дерматомиозит

Системо-органен клас	Много Чести $\geq 1/10$	Чести $\geq 1/100$ до $< 1/10$	Нечести $\geq 1/1\ 000$ до $< 1/100$	Редки $\geq 1/10\ 000$ до $< 1/1\ 000$	Много редки $< 1/10\ 000$	С неизвестна честота (от наличните данни не може да бъде направена оценка)
Нарушения на нервната система	Главоболие			Демиелинизиращи процеси на ЦНС, предполагащи множествена склероза или локализиращи демиелинизиращи състояния като неврит на зрителния нерв и трансверзален миелинит (вж. точка 4.4), случаи на периферна демиелинизация, включително синдром на Guillain-Barré, хронична възпалителна демиелинизираща полиневропатия, демиелинизираща полиневропатия и мултифокална моторна невропатия (вж. точка 4.4), гърч		
Нарушения на очите			Увеит, склерит			
Сърдечни нарушения			Влошаване на сърдечна недостатъчност, застойна (вж. точка 4.4)	Новопоявила се сърдечна недостатъчност, застойна (вж. точка 4.4)		
Респираторни, гръдни и медиастинални нарушения				Интерстициална белодробна болест (включително пневмонит и		

Системо-органен клас	Много Чести $\geq 1/10$	Чести $\geq 1/100$ до $< 1/10$	Нечести $\geq 1/1\ 000$ до $< 1/100$	Редки $\geq 1/10\ 000$ до $< 1/1\ 000$	Много редки $< 1/10\ 000$	С неизвестна честота (от наличните данни не може да бъде направена оценка)
				белодробна фиброза)*		
Стомашно-чревни нарушения			Възпалително заболяване на червата			
Хепатобилиарни нарушения			Повишени чернодробни ензими*	Автоимунен хепатит*		
Нарушения на кожата и подкожната тъкан		Пруритус, обрив	Ангиоедем, псориазис (включително новопоявил се или влошаване и пустулозен, предимно по дланите и ходилата), уртикария, псориазиформен обрив	Синдром на Stevens-Johnson, кожен васкулит (включително хиперсензитивен васкулит), еритема мултиформе, лихеноидни реакции	Токсична епидермална некролиза	
Нарушения на мускулно-скелетната система и съединителната тъкан				Кожен лупус еритематодес, подостър кожен лупус еритематодес, лупус-подобен синдром		
Нарушения на бъбреците и пикочните пътища						Гломерулонефрит
Общи нарушения и ефекти на мястото на приложение	Реакции на инжекционното място (включително кървене, посиняване, еритем, сърбеж, болка, подуване)*	Пирексия				

*вж. по-долу Описание на избрани нежелани реакции

Описание на избрани нежелани реакции

Злокачествени и лимфопрлиферативни заболявания

Наблюдавани са сто двадесет и девет (129) случаи на различни видове нови злокачествени заболявания при 4 114 пациенти с ревматоиден артрит, лекувани при клиничните проучвания с Enbrel за максимум приблизително 6 години, включително 231 пациенти, лекувани с Enbrel в комбинация с метотрексат при 2-годишното активно-контролирано проучване. Наблюдаваните честоти и заболеваемостта при тези клинични проучвания са сходни с очакваните за

изследваната популация. Съобщават се общо 2 случая на злокачествени заболявания при клиничните проучвания с продължителност от приблизително 2 години, включващи 240 лекувани с Enbrel пациенти с псориатичен артрит. При клиничните проучвания, провеждани за повече от 2 години с 351 пациенти с анкилозиращ спондилит, се съобщават 6 случая на злокачествени заболявания при лекуваните с Enbrel пациенти. В група от 2 711 пациенти с плакетен псориазис, лекувани с Enbrel в двойнослепи и открити проучвания за максимум 2,5 години, се съобщават 30 случая на злокачествени заболявания и 43 случая на немеланомен кожен рак.

В група от 7 416 пациенти, лекувани с Enbrel при клиничните проучвания с ревматоиден артрит, псориатичен артрит, анкилозиращ спондилит и псориазис, се съобщават 18 случая на лимфоми.

В постмаркетинговия период също са получени съобщения за различни злокачествени заболявания (включително карцином на гърдата и белия дроб и лимфом) (вж. точка 4.4).

Реакции на инжекционното място

В сравнение с пациентите на плацебо пациентите с ревматични заболявания, лекувани с Enbrel, имат значително по-висока честота на реакциите на инжекционното място (36% спрямо 9%). Реакциите на инжекционното място обикновено възникват през първия месец. Средната продължителност е приблизително 3 до 5 дни. За повечето реакции на инжекционното място в лечебните групи на Enbrel не се прилага никакво лечение и повечето пациенти, на които е прилагано лечение, получават препарати за локално приложение като кортикостероиди или перорални антихистаминови средства. Освен това някои пациенти развиват повторни реакции на инжекционното място, които се характеризират с кожна реакция на последното място на инжектиране заедно с едновременна поява на реакции на предишните инжекционни места. Тези реакции по правило са преходни и не се появяват повторно с лечението.

При контролираните проучвания на пациенти с плакетен псориазис приблизително 13,6% от пациентите, лекувани с Enbrel, развиват реакции на инжекционното място в сравнение с 3,4% от получавалите плацебо пациенти през първите 12 седмици от лечението.

Сериозни инфекции

При плацебо-контролираните проучвания не се наблюдава никакво повишение на честотата на сериозните инфекции (фатални, животозастрашаващи или налагащи хоспитализация или интравенозни антибиотици). Сериозни инфекции възникват при 6,3% от пациентите с ревматоиден артрит, лекувани с Enbrel за максимум 48 месеца. Те включват абсцес (на различни места), бактериемия, бронхит, бурсит, целулит, холецистит, диария, дивертикулит, ендокардит (подозиран), гастроентерит, хепатит В, херпес зостер, рани на подбедриците, инфекции на устната кухина, остеомиелит, отит, перитонит, пневмония, пиелонефрит, сепсис, септичен артрит, синусит, кожна инфекция, кожни рани, инфекция на пикочните пътища, васкулит и ранева инфекция. При 2-годишното активно-контролирано проучване, при което пациентите са лекувани или само с Enbrel, или само с метотрексат, или с Enbrel в комбинация с метотрексат, честотите на сериозните инфекции са сходни между лечебните групи. Въпреки това не може да се изключи, че комбинацията от Enbrel с метотрексат може да е свързана с повишение в честотата на инфекциите.

Няма разлики в честотите на инфекциите между пациентите, лекувани с Enbrel, и тези, лекувани с плацебо за плакетен псориазис в плацебо-контролирани изпитвания с продължителност до 24 седмици. Сериозните инфекции, получени от лекуваните с Enbrel пациенти, включват целулит, гастроентерит, пневмония, холецистит, остеомиелит, гастрит, апендицит, стрептококов фасциит, миозит, септичен шок, дивертикулит и абсцес. При двойнослепите и открити проучвания с псориатичен артрит 1 пациент съобщава за сериозна инфекция (пневмония).

По време на лечението с Enbrel се съобщават сериозни и фатални инфекции. Съобщаваните патогени включват бактерии, микобактерии (включително туберкулоза), вируси и гъби. Някои възникват в рамките на няколко седмици след започване на лечение с Enbrel при пациенти, които имат съпътстващи заболявания (напр. диабет, застойна сърдечна недостатъчност, анамнеза за

активни или хронични инфекции) в допълнение към ревматоидния им артрит (вж. точка 4.4). Лечението с Enbrel може да повиши смъртността при пациенти с установен сепсис.

Съобщава се за опортюнистични инфекции във връзка с Enbrel, включително инвазивни гъбични, паразитни (включително протозойни), вирусни (включително *herpes zoster*), бактериални (включително *Listeria* и *Legionella*) и атипични микобактериални инфекции. В група от сборни данни от клинични проучвания общата честота на опортюнистичните инфекции е 0,09% за 15 402-те пациенти, получили Enbrel. Адаптираната спрямо експозицията честота е 0,06 случая на 100 пациентогодини. От постмаркетинговия опит приблизително половината от всички съобщени случаи на опортюнистични инфекции в света са инвазивни гъбични инфекции. Най-често съобщаваните инвазивни гъбични инфекции са били причинени от *Candida*, *Pneumocystis*, *Aspergillus* и *Histoplasma*. Инвазивни гъбични инфекции са причината за повече от половината от смъртните случаи сред пациентите, развили опортюнистични инфекции. Мнозинството от съобщенията за смъртен изход са при пациенти с пневмония, причинена от *Pneumocystis*, неуточнени системни гъбични инфекции и аспергилоза (вж. точка 4.4).

Автоантитела

В различни моменти от време са изследвани за автоантитела серумни проби от възрастни пациенти. От пациентите с ревматоиден артрит, изследвани за антинуклеарни антитела (ANA), процентът на пациентите, които са позитивни за нови ANA ($\geq 1:40$), е по-висок при пациентите, лекувани с Enbrel (11%) отколкото при получаващите плацебо пациенти (5%). Процентът на пациентите, които са позитивни за нови анти-двойноверижна ДНК антитела е също по-висок при радиоимунологично определяне (15% от пациентите, лекувани с Enbrel, в сравнение с 4% от получаващите плацебо пациенти) и при определяне с *Crithidia luciliae* (3% от пациентите, лекувани с Enbrel, в сравнение с нито един от получаващите плацебо пациенти). Процентът пациенти, лекувани с Enbrel, които развиват анти-кардиолипинови антитела, е повишен по сходен начин в сравнение с пациентите, получаващи плацебо. Влиянието на дългосрочното лечение с Enbrel върху развитието на автоимунни заболявания не е известно.

Има редки съобщения за пациенти, включително пациенти положителни за ревматоиден фактор, които развиват други автоантитела заедно с лупус-подобен синдром или обриви, които са съвместими с подострия кожен лупус или дискоидния лупус по клинична картина и от биопсия.

Панцитопения и апластична анемия

Има постмаркетингови съобщения за панцитопения и апластична анемия, някои от които с фатален изход (вж. точка 4.4).

Интерстициална белодробна болест

В контролираните клинични проучвания на етанерцепт при всички показания, честотата (процент на възникване) на интерстициална белодробна болест при пациентите, получаващи етанерцепт без съпътстващ метотрексат, е 0,06% (честота „редки“). В контролираните клинични проучвания, при които се допуска едновременно лечение с етанерцепт и метотрексат, честотата (процент на възникване) на интерстициална белодробна болест е 0,47% (честота „нечести“). Има постмаркетингови съобщения за интерстициална белодробна болест (включително пневмонит и пулмонална фиброза), понякога с фатален изход.

Съпътстващо лечение с анакинра

При проучвания, когато възрастни пациенти получават съпътстващо лечение с Enbrel плюс анакинра, се наблюдава по-висока честота на сериозните инфекции в сравнение с Enbrel самостоятелно и 2% от пациентите (3/139) развиват неутропения (абсолютен брой неутрофили $< 1000/\text{mm}^3$). Докато е с неутропения един пациент развива целулит, който отшумява след хоспитализирането (вж. точки 4.4 и 4.5).

Повишени чернодробни ензими

В двойнослепите периоди на контролираните клинични проучвания на етанерцепт при всички показания, честотата (процент на възникване) на нежелани събития „повишени чернодробни ензими“ при пациентите, получаващи етанерцепт без съпътстващ метотрексат, е 0,54% (честота

„нечести“). В двойнослепите периоди на контролираните клинични проучвания, при които се допуска едновременно лечение с етанерцепт и метотрексат, честотата (процент на възникване) на нежелани събития „повишени чернодробни ензими“ е 4,18% (честота „чести“).

Автоимунен хепатит

В контролираните клинични проучвания на етанерцепт при всички показания, честотата (процент на възникване) на автоимунен хепатит при пациентите, получаващи етанерцепт без съпътстващ метотрексат, е 0,02% (честота „редки“). В контролираните клинични проучвания, при които се допуска едновременно лечение с етанерцепт и метотрексат, честотата (процент на възникване) на автоимунен хепатит е 0,24% (честота „нечести“).

Педиатрична популация

Нежелани реакции при педиатрични пациенти с ювенилен идиопатичен артрит

По правило нежеланите реакции при педиатрични пациенти с ювенилен идиопатичен артрит са сходни по честота и вид с тези, наблюдавани при възрастни пациенти. Разликите от възрастните и други специални съображения се обсъждат в следващите абзаци.

Наблюдаваните видове инфекции в клиничните проучвания при пациенти с ювенилен идиопатичен артрит на възраст от 2 до 18 години по правило са леки до умерени и съответстват на наблюдаваните често при амбулаторни групи деца. Съобщаваните тежки нежелани реакции включват варицела с признаци и симптоми на асептичен менингит, който отшумява без последствия (вж. също точка 4.4), апендицит, гастроентерит, депресия/личностно разстройство, кожни рани, езофагит/гастрит, септичен шок от група А стрептококи, захарен диабет тип I и мекотъкани и постоперативни раневи инфекции.

При едно проучване при деца с ювенилен идиопатичен артрит на възраст от 4 до 17 години 43 от 69 (62%) деца развиват инфекция, докато получават Enbrel за период от 3 месеца от проучването (част 1 - открита), а честотата и тежестта на инфекциите са сходни при 58 пациенти, завършили 12 месеца от откритото продължение на терапията. Видът и процентът на нежеланите реакции при пациенти с ювенилен идиопатичен артрит са сходни с тези, наблюдавани при проучвания с Enbrel при възрастни пациенти с ревматоиден артрит, и повечето са леки. Няколко нежелани реакции се съобщават по-често при 69 пациенти с ювенилен идиопатичен артрит, получаващи 3 месеца Enbrel, в сравнение с 349 възрастни пациенти с ревматоиден артрит. Тук се включват главоболие (19% от пациентите, 1,7 събития на пациентогодина), гадене (9%, 1,0 събитие на пациентогодина), коремни болки (19%, 0,74 събития на пациентогодина) и повръщане (13%, 0,74 събития на пациентогодина).

Има 4 съобщения за синдром на активиране на макрофагите от клинични изпитвания при ювенилен идиопатичен артрит.

Нежелани реакции при педиатрични пациенти с плакетен псориазис

В едно 48-седмично проучване при 211 деца на възраст от 4 до 17 години с плакетен псориазис в детска възраст, съобщените нежелани реакции са подобни на наблюдаваните в предишни проучвания при възрастни с плакетен псориазис.

Съобщаване на подозирани нежелани реакции

Съобщаването на подозирани нежелани реакции след разрешаване за употреба на лекарствения продукт е важно. Това позволява да продължи наблюдението на съотношението полза/риск за лекарствения продукт. От медицинските специалисти се изисква да съобщават всяка подозирана нежелана реакция чрез [национална система за съобщаване](#), посочена в [Приложение V](#).

4.9 Предозиране

Не се наблюдава никаква ограничаваща дозата токсичност по време на клиничните проучвания на пациенти с ревматоиден артрит. Най-високото оценявано дозово ниво е интравенозна

натоварваща доза от 32 mg/m², последвана от подкожни дози от 16 mg/m², прилагани два пъти седмично. Един пациент с ревматоиден артрит по грешка си е прилагал сам 62 mg Enbrel подкожно два пъти седмично за 3 седмици без да получи нежелани ефекти. Няма известен антидот за Enbrel.

5. ФАРМАКОЛОГИЧНИ СВОЙСТВА

5.1 Фармакодинамични свойства

Фармакотерапевтична група: Имуносупресори, инхибитори на тумор-некротизиращия фактор алфа (TNF- α), АТС код: L04AB01

Тумор-некротизиращият фактор (TNF) е доминиращ цитокин във възпалителния процес на ревматоидния артрит. Повишени нива на TNF се откриват също в синовиалната течност и псориатичните плаки на пациенти с псориатичен артрит и в серума и синовиалната тъкан на пациенти с анкилозиращ спондилит. При плакатен псориазис инфилтрацията от клетките на възпалението, включително Т-клетки, води до повишени нива на TNF в псориатичните лезии в сравнение с нивата в незасегнатата кожа. Етанерцепт е конкурентен инхибитор на свързването на TNF към неговите рецептори на повърхността на клетките и така инхибира биологичната активност на TNF. TNF и лимфотоксин са проинфламаторни цитокини, които се свързват с два отделни рецептора на клетъчната повърхност: 55-килодалтоновия (p55) и 75-килодалтоновия (p75) рецептори за тумор-некротизиращия фактор (TNFR). И двата TNFR в естествени условия съществуват като мембранносвързани и разтворими форми. Счита се, че разтворимите TNFR регулират биологичната активност на TNF.

TNF и лимфотоксин съществуват предимно като хомотримери, като биологичната им активност зависи от кръстосаното свързване на TNFR на клетъчната повърхност. Димерните разтворими рецептори като етанерцепт притежават по-висок афинитет за TNF от мономерните рецептори и са значително по-мощни конкурентни инхибитори на свързването на TNF към клетъчните му рецептори. Освен това използването на Fc района на имуноглобулините като фузионен елемент в конструкцията на димерен рецептор дава по-дълъг серумен полуживот.

Механизъм на действие

По-голяма част от патологичните състояния на ставите при ревматоиден артрит и анкилозиращ спондилит и на кожата при плакатен псориазис се медираат от проинфламаторни молекули, които са свързани в мрежа, контролирана от TNF. Смята се, че механизмът на действие на етанерцепт е неговото конкурентно инхибиране на свързването на TNF към TNFR от клетъчната повърхност, което предотвратява медираните от TNF клетъчни отговори, като прави TNF биологично неактивен. Етанерцепт може също да модулира биологичните отговори, контролирани от допълнителни молекули по-надолу в сигналния път (напр. цитокини, адхезионни молекули или протеинази), които се индуцират или регулират от TNF.

Клинична ефикасност и безопасност

Тази част представя данни от четири рандомизирани контролирани проучвания при възрастни с ревматоиден артрит, едно проучване при възрастни с псориатичен артрит, едно проучване при възрастни с анкилозиращ спондилит, две проучвания при възрастни с аксиален спондилоартрит без рентгенографски промени, четири проучвания при възрастни с плакатен псориазис, три проучвания при ювенилен идиопатичен артрит и едно проучване при педиатрични пациенти с плакатен псориазис.

Възрастни пациенти с ревматоиден артрит

Ефикасността на Enbrel е оценена в едно рандомизирано, двойносляпо, плацебо-контролирано проучване. Проучването оценява 234 възрастни пациенти с активен ревматоиден артрит, които са имали неуспешно лечение с поне едно, но не повече от четири от модифициращите болестта

антиревматоидни средства (МБАРС). Прилагани са дози от 10 mg или 25 mg Enbrel или плацебо подкожно два пъти седмично в продължение на 6 последователни месеца. Резултатите от това контролирано проучване се изразяват в процентно подобрене на ревматоидния артрит, като се използват критериите за отговор на Американския колеж по ревматология (American College of Rheumatology) (ACR).

Отговорите ACR 20 и 50 са по-високи при пациентите, лекувани с Enbrel, на 3-я и 6-я месец, отколкото при пациентите, получавали плацебо (ACR 20: Enbrel 62% и 59%, плацебо 23% и 11% съответно на 3-я и 6-я месец; ACR 50: Enbrel 41% и 40%, плацебо 8% и 5% съответно на 3-я и 6-я месец; $p < 0,01$ Enbrel спрямо плацебо във всички времеви моменти както за ACR 20, така и ACR 50 отговора).

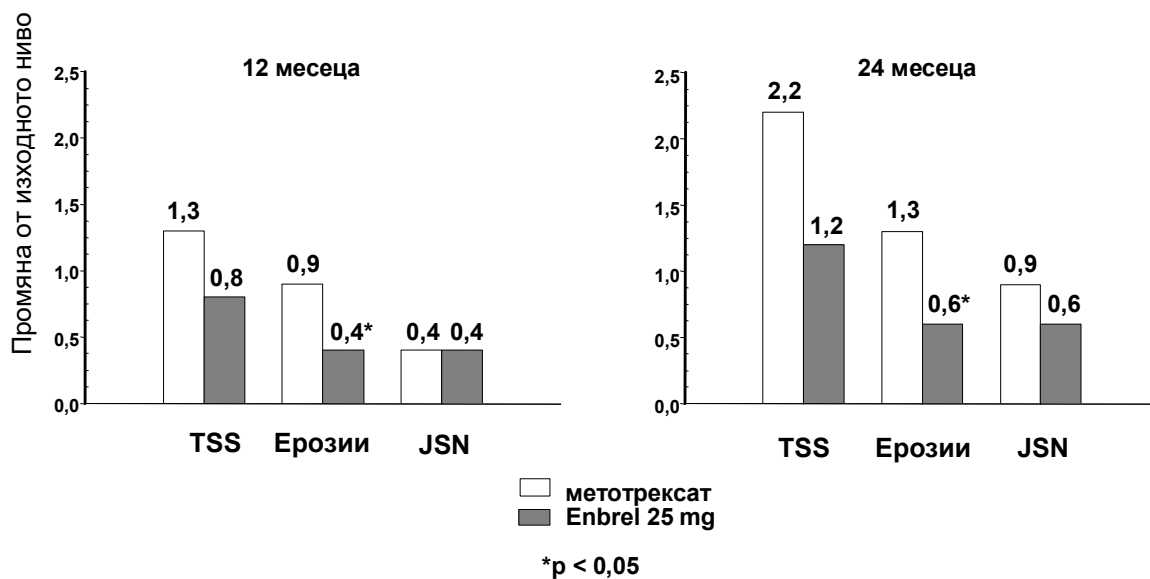
Приблизително 15% от лицата, които получават Enbrel, достигат ACR 70 отговор на 3-я и 6-я месец към по-малко от 5% от лицата в рамото на плацебо. Измежду пациентите, получаващи Enbrel, клиничните отговори обикновено се наблюдават в рамките на 1 до 2 седмици след започване на терапията и почти винаги възникват до 3-я месец. Наблюдава се дозов отговор. Резултатите с 10 mg са междинни между плацебо и 25 mg. Enbrel е значимо по-добър от плацебо по всички компоненти на критериите на ACR, както и по другите мерки за активност на заболяването при ревматоидния артрит, които не са включени в критериите за отговор на ACR като сутрешната скованост. Въпросникът за оценка на здравето (Health Assessment Questionnaire) (HAQ), който включва инвалидност, виталност, психично здраве, общо здравословно състояние и подразделите на свързаното с артрит здравословно състояние, е прилаган на всеки 3 месеца по време на проучването. Всички подраздели на HAQ са подобрили при пациентите, лекувани с Enbrel, в сравнение с контролите на 3-я и 6-я месец.

След спиране на Enbrel симптомите на артрит обикновено се възобновяват в рамките на един месец. Въз основа на резултатите от откритите проучвания възобновяването на лечението с Enbrel след спирането му за максимум 24 месеца води до същите по величина отговори, както при пациентите, които получават Enbrel без прекъсване на терапията. Продължителни трайни отговори се наблюдават за максимум 10 години в откритите разширени проучвания, когато пациентите са получавали Enbrel без прекъсване.

Ефикасността на Enbrel е сравнена с метотрексат при едно трето рандомизирано, активно-контролирано проучване със заслепени рентгенографски оценки като първична крайна точка при 632 възрастни пациенти с активен ревматоиден артрит (<3 години давност), които никога не са получавали лечение с метотрексат. Прилагани са дози от 10 mg или 25 mg Enbrel подкожно два пъти седмично за максимум 24 месеца. Дозите метотрексат са увеличавани от 7,5 mg/седмица до максимум 20 mg/седмица през първите 8 седмици от проучването и са прилагани в продължение на 24 месеца. Клинично подобрене, включително начало на действието в рамките на 2 седмици, с Enbrel 25 mg е подобно на наблюдаваното при предхождащите проучвания и е поддържано за 24 месеца. На изходното ниво пациентите имат умерена степен на инвалидност със средни HAQ скорове от 1,4 до 1,5. Лечението с Enbrel 25 mg води до значително подобрене на 12-я месец, като около 44% от пациентите постигат нормален HAQ скор (по-малко от 0,5). Тази полза се поддържа до 2-та година от това проучване.

При това проучване структурното увреждане на ставите е оценено рентгенографски и се изразява като промяна в общия скор (Total Sharp Score, TSS) и неговите компоненти, скор за ерозиите и скор за стесняване на ставната цепка (Joint Space Narrowing, JSN). Рентгенографските снимки на ръката/китката и ходилото са разчитани на изходното ниво и на 6-я, 12-я и 24-я месец. Дозата от 10 mg Enbrel има съответно по-слаб ефект върху структурното увреждане отколкото дозата от 25 mg. Enbrel 25 mg има значимо превъзходство спрямо метотрексат за скорвете за ерозиите както на 12-я, така и на 24-я месец. Разликите в TSS и JSN не са статистически значими между метотрексат и Enbrel 25 mg. Резултатите са показани на фигурата по-долу.

Рентгенографска прогресия: сравнение на Enbrel спрямо метотрексат при пациенти с РА с давност <3 години



При едно друго активно-контролирано, двойносляпо, рандомизирано проучване са сравнени клиничната ефикасност, безопасността и рентгенографската прогресия при пациенти с РА, лекувани само с Enbrel (25 mg два пъти седмично), само с метотрексат (7,5 до 20 mg седмично, медиана на дозата 20 mg) и на комбинация от Enbrel и метотрексат, започнати едновременно, при 682 възрастни пациенти с активен ревматоиден артрит с давност от 6 месеца до 20 години (медиана 5 години), които са имали по-лош от задоволителния отговор към поне 1 модифициращо болестта антиревматично средство (МБАРС) с изключение на метотрексат.

Пациентите в терапевтичната група на Enbrel в комбинация с метотрексат имат значимо по-големи ACR 20, ACR 50, ACR 70 отговори и подобрение на скоростите DAS и HAQ както на 24-та, така и на 52-та седмица от пациентите в която и да е от групите на самостоятелна терапия (резултатите са показани в таблицата по-долу). След 24 месеца са наблюдавани също значими предимства за Enbrel в комбинация с метотрексат в сравнение с монотерапията с Enbrel и монотерапията с метотрексат.

Резултати за клинична ефикасност на 12-я месец: сравнение на Enbrel спрямо метотрексат спрямо Enbrel в комбинация с метотрексат при пациенти с РА с давност от 6 месеца до 20 години

Крайна точка	Метотрексат (n = 228)	Enbrel (n = 223)	Enbrel + Метотрексат (n = 231)
ACR Отговори^a			
ACR 20	58,8%	65,5%	74,5% †,ϕ
ACR 50	36,4%	43,0%	63,2% †,ϕ
ACR 70	16,7%	22,0%	39,8% †,ϕ
DAS			
Изходен скор ^b	5,5	5,7	5,5
Скор на седмица 52 ^b	3,0	3,0	2,3†,ϕ
Ремисия ^c	14%	18%	37%†,ϕ
HAQ			
Изходно ниво	1,7	1,7	1,8
Седмица 52	1,1	1,0	0,8†,ϕ

a: Пациентите, които не завършват 12 месеца в проучването, се приемат за нон-респондери.

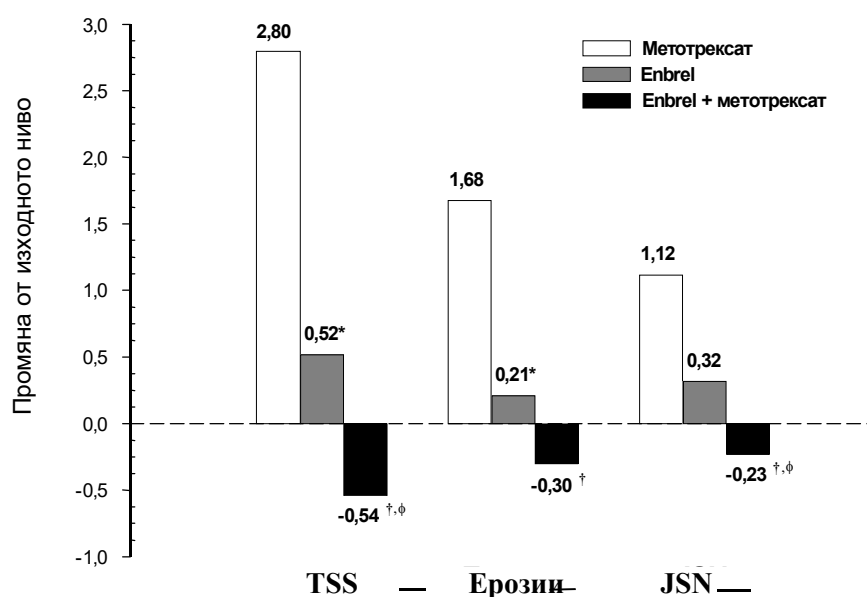
b: Стойностите за Скор за активност на заболяването (DAS) са средни.

c: Ремисията се дефинира като DAS<1,6

Чифтово сравнение на р-стойности: † = p < 0,05 за сравненията на Enbrel + метотрексат спрямо метотрексат и ϕ = p < 0,05 за сравненията на Enbrel + метотрексат спрямо Enbrel

Рентгенографската прогресия след 12 месеца е значимо по-малка в групата на Enbrel отколкото в групата на метотрексат, докато комбинацията е значимо по-добра от който и да е вид монотерапия при забавяне на рентгенографската прогресия (вж. фигурата по-долу).

Рентгенографска прогресия: сравнение на Enbrel спрямо метотрексат спрямо Enbrel в комбинация с метотрексат при пациенти с РА с давност от 6 месеца до 20 години (резултати на 12-я месец)



Чифтово сравнение на р-стойности: * = p < 0,05 за сравнения на Enbrel спрямо метотрексат, † = p < 0,05 за сравнения на Enbrel + метотрексат спрямо метотрексат, и ϕ = p < 0,05 за сравнения на Enbrel + метотрексат спрямо Enbrel

Значими предимства за Enbrel в комбинация с метотрексат в сравнение с монотерапията с Enbrel и монотерапията с метотрексат се наблюдават също след 24 месеца. По подобен начин значимите предимства за монотерапията с Enbrel в сравнение с монотерапията с метотрексат също се наблюдават след 24 месеца.

При един анализ, при който всички отпаднали от проучването пациенти по каквато и да е причина се разглеждат като имащи прогресия, процентът на пациентите без прогресия (промяна в TSS $\leq 0,5$) на 24-я месец е по-висок в групата на Enbrel в комбинация с метотрексат в сравнение с групите само на Enbrel и само на метотрексат (съответно 62%, 50% и 36%; $p < 0,05$). Разликата между Enbrel самостоятелно и метотрексат самостоятелно също е значима ($p < 0,05$). Измежду пациентите, които завършват пълни 24 месеца на терапия при проучването, честотите на липса на прогресия са съответно 78%, 70% и 61%.

Безопасността и ефикасността на 50 mg Enbrel (две подкожни инжекции от 25 mg), прилаган веднъж седмично, са оценени при едно двойносляпо, плацебо-контролирано проучване при 420 пациенти с активен РА. При това проучване 53 пациенти получават плацебо, 214 пациенти получават 50 mg Enbrel веднъж седмично, а 153 пациенти получават 25 mg Enbrel два пъти седмично. Профилите на безопасност и ефикасност на двата вида лечебни схеми с Enbrel са сравними на 8-та седмица по ефектите си върху признаците и симптомите на РА. Данните на 16-та седмица не показват сравнимост (не по-малка ефективност) между двете схеми. Еднократна инжекция от 50 mg/ml Enbrel се оказва биоеквивалентна на две едновременно приложени инжекции по 25 mg/ml.

Възрастни пациенти с псориатичен артрит

Ефикасността на Enbrel е оценена в едно рандомизирано, двойносляпо, плацебо-контролирано проучване при 205 пациенти с псориатичен артрит. Пациентите са между 18 и 70-годишна възраст и имат активен псориатичен артрит (≥ 3 подути стави и ≥ 3 болезнени стави) в поне една от следните форми: (1) засягане на дисталните интерфалангеални (DIP) стави; (2) полиартрит (липса на ревматоидни възли и наличие на псориазис); (3) мутилиращ артрит; (4) асиметричен псориатичен артрит; или (5) спондилит-подобна анкилоза. Пациентите имат също плакатен псориазис с квалифицираща таргетна лезия с диаметър ≥ 2 cm. Пациентите са лекувани преди това с НСПВС (86%), МБАРС (80%) и кортикостероиди (24%). Пациентите, които понастоящем са на лечение с метотрексат (стабилни за ≥ 2 месеца), могат да продължат на стабилна доза от ≤ 25 mg/седмица метотрексат. Прилагани са подкожно дози от 25 mg от Enbrel (въз основа на проучванията за установяване на дозата при пациенти с ревматоиден артрит) или плацебо два пъти седмично за 6 месеца. В края на двойносляпото проучване пациентите са имали възможност да се включат в дългосрочно открито продължаващо проучване с общо времетраене две години.

Клиничните отговори са изразени като процент от пациентите, постигащи ACR 20, 50 и 70 отговор, и проценти подобрене според критериите за отговор при псориатичен артрит (PsARC). Резултатите са обобщени в таблицата по-долу.

**Отговори на пациентите с псориатичен артрит при едно
плацебо-контролирано проучване**

Отговор с псориатичен артрит	Процент от пациентите	
	Плацебо n = 104	Enbrel ^a n = 101
ACR 20		
3-я месец	15	59 ^b
6-я месец	13	50 ^b
ACR 50		
3-я месец	4	38 ^b
6-я месец	4	37 ^b
ACR 70		
3-я месец	0	11 ^b
6-я месец	1	9 ^c
PsARC		
3-я месец	31	72 ^b
6-я месец	23	70 ^b

a: 25 mg Enbrel подкожно два пъти седмично

b: $p < 0,001$, Enbrel спрямо плацебо

c: $p < 0,01$, Enbrel спрямо плацебо

Сред пациентите с псориатичен артрит, които получават Enbrel, клиничните отговори са явни по време на първата визита (4 седмици) и се поддържат през 6-те месеца на терапията. Enbrel е значимо по-добър от плацебото по всички мерки за активност на заболяването ($p < 0,001$), а отговорите са сходни със и без съпътстваща терапия с метотрексат. Качеството на живот при пациенти с псориатичен артрит е оценено във всеки времеви момент чрез индекса за инвалидност на HAQ. Скорът от индекса за инвалидност е подобрен значително във всички времеви моменти при пациенти с псориатичен артрит, лекувани с Enbrel, в сравнение с плацебо ($p < 0,001$).

Рентгенографските изменения са оценени в проучването на псориатичен артрит.

Рентгенографски снимки на ръце и китки са правени на изходното ниво и на 6, 12 и 24 месец. Измененият скор TSS на 12 месеца е даден в таблицата по-долу. При един анализ, при който всички отпаднали от проучването пациенти по каквато и да е причина се разглеждат като имащи прогресия, процентът на пациентите без прогресия (промяна в TSS $\leq 0,5$) на 12-я месец е по-висок в групата на Enbrel в сравнение с групата на плацебо (респективно 73% спрямо 47%, $p \leq 0,001$). Ефектът на Enbrel върху рентгенографската прогресия се запазва при пациенти, които продължават с лечение през втората година. Забавянето на увреждането на периферните стави се наблюдава при пациенти със засягане на ставите от симетричен полиартрит.

Средногодишна (SE) промяна от изходното ниво в общия скор (Total Sharp Score)

Време	Плацебо (n = 104)	Етанерцепт (n = 101)
Месец 12	1,00 (0,29)	-0,03 (0,09) ^a

SE = стандартна грешка

a. $p = 0,0001$

Лечението с Enbrel води до подобрене на физическата функция по време на двойнослепия период и тази полза се запазва по време на по-продължителната експозиция от максимум 2 години.

Липсват достатъчно доказателства за ефикасността на Enbrel при пациенти с подобни на анкилозиращ спондилит и на инвалидизиращ артрит псориатични артропатии поради малкия брой изследвани пациенти.

Не е провеждано проучване при пациенти с псориатичен артрит чрез използване на схема на прилагане с 50 mg веднъж седмично. Доказателствата за ефикасност на схемата на прилагане веднъж дневно при тази група пациенти се основават на данните от проучването при пациентите с анкилозиращ спондилит.

Възрастни пациенти с анкилозиращ спондилит

Ефикасността на Enbrel при анкилозиращ спондилит е оценена в 3 рандомизирани, двойнослепи проучвания, сравняващи приложението на 25 mg Enbrel два пъти седмично с плацебо. Набрани са общо 401 пациенти, от които 203 са лекувани с Enbrel. Най-голямото от тези проучвания (n=277) набира пациенти, които са между 18 и 70-годишна възраст и имат активен анкилозиращ спондилит, дефиниран скор по визуална аналогова скала (VAS) от ≥ 30 за средна продължителност и интензитет на сутрешната скованост плюс VAS скор от ≥ 30 за поне 2 от следните 3 параметри: обща оценка на пациента, средната от стойностите на VAS за нощна гръбначна болка и обща гръбначна болка, средното от 10-те въпроса от Функционален индекс на Бат за анкилозиращ спондилит (Bath Ankylosing Spondylitis Functional Index) (BASFI). Пациентите, получаващи МБАРС, НСПВС или кортикостероиди, могат да ги продължат в стабилни дози. Пациентите с пълна анкилоза на гръбначния стълб не са включени в проучването. Прилагани са дози от 25 mg Enbrel (въз основа на проучванията за определяне на дозата при пациенти с ревматоиден артрит) или плацебо подкожно два пъти седмично за 6 месеца на 138 пациенти.

Първичната мярка за ефикасност (ASAS 20) е $\geq 20\%$ подобрение по поне 3 от 4 от домейните на Assessment in Ankylosing Spondylitis (ASAS) (общи оценки на пациентите, болка в гърба, BASFI и възпаление) и липса на влошаване в оставащия домейн. Отговорите ASAS 50 и 70 използват същите критерии със съответно 50% подобрение или 70% подобрение.

В сравнение с плацебо лечението с Enbrel води до значими подобрения в ASAS 20, ASAS 50 и ASAS 70 до 2 седмици след започване на терапията.

Отговори на пациентите с анкилозиращ спондилит при едно плацебо-контролирано проучване		
	Процент от пациентите	
Отговор на анкилозиращия спондилит	Плацебо N = 139	Enbrel N = 138
ASAS 20		
2 седмици	22	46 ^a
3 месеца	27	60 ^a
6 месеца	23	58 ^a
ASAS 50		
2 седмици	7	24 ^a
3 месеца	13	45 ^a
6 месеца	10	42 ^a
ASAS 70		
2 седмици	2	12 ^b
3 месеца	7	29 ^b
6 месеца	5	28 ^b
a: p<0,001, Enbrel спрямо плацебо		
b: p = 0,002, Enbrel спрямо плацебо		

Измежду пациентите с анкилозиращ спондилит, които получават Enbrel, клиничните отговори са явни по време на първата визита (2 седмици) и се поддържат през 6-те месеца на терапията.

Отговорите са сходни при пациентите, които получават или не получават съпътстващо лечение на изходното ниво.

Подобни резултати са получени и при 2-те по-малки проучвания с анкилозиращ спондилит.

При четвъртото проучване безопасността и ефикасността на 50 mg Enbrel (две подкожни инжекции от 25 mg), прилагани веднъж седмично, спрямо 25 mg Enbrel, прилагани два пъти седмично, са оценени при едно двойносляпо, плацебо-контролирано проучване при 356 пациенти с активен анкилозиращ спондилит. Профилите на безопасност и ефикасност на схемите с 50 mg веднъж седмично и 25 mg два пъти седмично са сходни.

Възрастни пациенти с аксиален спондилоартрит без рентгенографски промени

Проучване 1

Ефикасността на Enbrel при пациенти с аксиален спондилоартрит без рентгенографски промени (non-radiographic axial spondyloarthritis, nr-AxSpa) е оценена в рандомизирано, 12-седмично, двойносляпо, плацебо-контролирано проучване. Проучването оценява 215 възрастни пациенти (модифицирана “intent-to-treat” (ITT) популация) с активен nr-AxSpa (възраст от 18 до 49 години), определени като онези пациенти, които отговарят на критериите за аксиален спондилоартрит по класификацията на ASAS, но не и на модифицираните нюйоркски критерии за АС. Изисква се също пациентите да имат недостатъчен отговор или непоносимост към две или повече НСПВС. През двойнослепия период пациентите приемат Enbrel 50 mg седмично или плацебо за 12 седмици. Първичната мярка за ефикасност (ASAS 40) е 40% подобрене по най-малко три от четирите домейна на ASAS и липса на влошаване в оставащия домейн. Двойнослепият период е последван от открит период, през който всички пациенти приемат Enbrel 50 mg седмично за максимум допълнителни 92 седмици. На изходно ниво и на седмица 12 и 104 се провеждат изследвания с ЯМР на сакроилиачната става и гръбначния стълб за оценка на възпалението.

В сравнение с плацебо лечението с Enbrel води до статистически значимо подобрене в ASAS 40, ASAS 20 и ASAS 5/6. Наблюдава се и значимо подобрене на частичната ремисия по ASAS и BASDAI 50. Резултатите на седмица 12 са показани в таблицата по-долу.

Отговор по отношение на ефикасността в плацебо-контролирано проучване при nr-AxSpa: дял на пациентите, достигнали крайните точки

Клинични отговори през двойнослепия период на седмица 12	Плацебо N=106 до 109*	Enbrel N=103 до 105*
ASAS** 40	15,7	32,4 ^б
ASAS 20	36,1	52,4 ^б
ASAS 5/6	10,4	33,0 ^а
Частична ремисия по ASAS	11,9	24,8 ^б
BASDAI***50	23,9	43,8 ^б

* Някои пациенти не предоставят пълни данни за всяка от крайните точки.

** ASAS = Международно дружество за оценка на спондилоартрита (Assessments in Spondyloarthritis International Society)

*** Индекс за активност на заболяването анкилозиращ спондилит по Бат (Bath Ankylosing Spondylitis Disease Activity Index, BASDAI)

а: p<0,001, б: <0,01 и в: <0,05 съответно между Enbrel и плацебо

На седмица 12 при пациентите, приемащи Enbrel, има статистически значимо подобрене на оценката според критериите на Канадския консорциум за изследване на спондилоартрита (Spondyloarthritis Research Consortium of Canada, SPARCC) за сакроилиачната става, измерено чрез ЯМР. Коригираното средно изменение спрямо изходната стойност е 3,8 за лекуваните с Enbrel (n=95) спрямо 0,8 за приемалите плацебо (n=105) пациенти (p<0,001). На седмица 104 средното изменение от изходно ниво по критериите на SPARCC, измерено чрез ЯМР, за всички пациенти, лекувани с Enbrel, е било 4,64 за сакроилиачната става (n=153) и 1,40 за гръбначния стълб (n=154).

Enbrel демонстрира статистически значимо по-голямо подобрение на седмица 12 спрямо изходната стойност в сравнение с плацебо при повечето оценки на свързаното със здравословното състояние качество на живот и физическите функции, включително функционалния индекс при анкилозиращ спондилит по Бат (Bath Ankylosing Spondylitis Functional Index, BASFI), общата оценка на здравословното състояние по EuroQol 5D и оценката на физическия компонент по SF-36.

Клиничните отговори сред пациентите с nr-AxSpa, приемали Enbrel, са видни към момента на първата визита (2 седмици) и се запазват през 2-те години лечение. Подобрението в качеството на живот и физическите функции, свързано със здравословното състояние, също се запазва през 2-те години лечение. Данните от 2-те години не разкриват нови находки, свързани с безопасността. На седмица 104, 8 от участниците са имали прогресия до Степен 2 (двустранно), оценена чрез рентгенографско изследване, според модифицираните Нюйоркски критерии за радиологичност (New York Radiological Grade), показателно за аксиална спондилоартропатия.

Проучване 2

Многоцентрово, открито проучване, фаза 4, с 3 периода за оценка на оттегляне от лечението и повторното лечение с Enbrel при пациенти с активен nr-AxSpa, при които е постигнат адекватен отговор (неактивното заболяване е дефинирано като Скор за активност на заболяването анкилозиращ спондилит (Ankylosing Spondylitis Disease Activity Score, ASDAS) C-реактивен протеин (CRP) под 1,3) след 24 седмици лечение.

209 възрастни пациенти с активен nr-AxSpa (на възраст от 18 до 49 години), дефинирани като пациенти, отговарящи на критериите за класифициране по Международното дружество за оценка на спондилоартрит (Assessments in Spondyloarthritis International Society, ASAS) на аксиален спондилоартрит (но не отговарящи на модифицираните Нюйоркски критерии за AC), с положителни находки при ЯМР (активно възпаление при ЯМР, предполагащо във висока степен сакроилеит, свързан със SpA) и/или положителен hsCRP (дефинирано като високочувствителен C-реактивен протеин [hsCRP] > 3 mg/l), както и с наличие на активни симптоми, дефинирани чрез ASDAS CRP по-висок или равен на 2,1, те при скрининговата визита, получават открито Enbrel 50 mg седмично плюс установеното основно лечение с НСПВС при оптималната поносима противовъзпалителна доза, за 24 седмици през период 1. Изисква се също пациентите да имат недостатъчен отговор или непоносимост към две или повече НСПВС. На седмица 24, 119 (57%) пациенти постигат неактивно заболяване и влизат в период 2 – фаза на оттегляне от лечението с продължителност 40 седмици, през която приемът на етанерцепт от участниците е прекратен, но се поддържа основното лечение с НСПВС. Първичният измерител на ефикасността е поява на обостряне (дефинирано като ASDAS-CUE (скорост на утаяване на еритроцитите), по-висока или равна на 2,1) в рамките на 40 седмици след оттегляне от лечението с Enbrel. Пациентите, при които се наблюдава обостряне, са лекувани с Enbrel 50 mg седмично за 12 седмици (период 3).

През период 2 процентът на пациентите с ≥ 1 обостряне се увеличава от 22% (25/112) на седмица 4 на 67% (77/115) на седмица 40. Общо 75% (86/115) от пациентите получават обостряне в някаква времева точка в рамките на 40 седмици след оттегляне от лечението с Enbrel.

Основната вторична цел на проучване 2 е да се изчисли времето до обостряне след оттегляне на Enbrel и допълнително да се сравни времето до обостряне спрямо пациентите от проучване 1, които отговарят на изискванията за включване във фазата на оттегляне от лечението на проучване 2 и продължават лечението с Enbrel.

Медианата на времето до обостряне след оттегляне от лечението с Enbrel е 16 седмици (95% CI: 13 – 24 седмици). По-малко от 25% от пациентите в проучване 1, при които няма оттегляне от лечението, получават обостряне през съответните 40 седмици, както в период 2 на проучване 2. Времето до обостряне е статистически значимо по-кратко при участниците с прекратяване на лечението с Enbrel (проучване 2) в сравнение с участниците, които получават непрекъснато лечение с етанерцепт (проучване 1), $p < 0,0001$.

От 87-те пациенти, които влизат в период 3 и са лекувани с Enbrel 50 mg седмично за 12 седмици, 62% (54/87) постигат отново неактивно заболяване, като 50% от тях го постигат отново в рамките на 5 седмици (95% CI: 4 – 8 седмици).

Възрастни пациенти с плакатен псориазис

Enbrel се препоръчва за употреба при пациенти, както е дефинирано в точка 4.1. Пациентите, които „не успяват да отговорят“ в таргетната група, са дефинирани чрез недостатъчен отговор (PASI < 50 или PGA по-слаб от добър) или влошаване на заболяването по време на лечението, и които са получавали адекватна доза за достатъчно дълго време, за да се оцени отговора с поне една от трите налични основни видове системна терапия.

Ефикасността на Enbrel спрямо другите видове системна терапия при пациентите с умерено тежък до тежък псориазис (отговарящи на други видове системна терапия) не е оценявана при проучвания директно сравняващи Enbrel с други видове системна терапия. Вместо това безопасността и ефикасността на Enbrel са оценени при четири рандомизирани, двойнослепи, плацебо-контролирани проучвания. Първичната крайна точка за ефикасност и при четирите проучвания е частта от пациентите във всяка лечебна група, които постигат PASI 75 (т.е. поне 75% подобрение на скората от Psoriasis Area and Severity Index от изходното ниво) на 12-ата седмица.

Проучване 1 е фаза 2 проучване при пациенти с активен, но клинично стабилен плакатен псориазис, засягащ $\geq 10\%$ от повърхността на тялото, които са на възраст ≥ 18 години. Сто и дванадесет (112) пациенти са рандомизирани да получават доза от 25 mg Enbrel (n=57) или плацебо (n=55) два пъти седмично за 24 седмици.

Проучване 2 оценява 652 пациенти с хроничен плакатен псориазис, като използва същите критерии за включване както проучване 1 с добавяне на минимална площ на псориазиса и индекс на тежест (PASI) 10 при скрининга. Enbrel се прилага в дози от 25 mg веднъж седмично, 25 mg два пъти седмично или 50 mg два пъти седмично за 6 последователни месеца. По време на първите 12 седмици от двойнослепия лечебен период пациентите получават плацебо или една от горните три дози Enbrel. След 12 седмици лечение пациентите в групата на плацебо започват заслепено лечение с Enbrel (25 mg два пъти седмично), а пациентите в групата на активно лечение продължават до 24-та седмица на дозата, към която първоначално са рандомизирани.

Проучване 3 оценява 583 пациенти и има същите критерии за включване както проучване 2. Пациентите в това проучване получават доза от 25 mg или 50 mg Enbrel или плацебо два пъти седмично за 12 седмици и след това всички пациенти получават открито лечение с 25 mg Enbrel два пъти седмично за допълнителни 24 седмици.

Проучване 4 оценява 142 пациенти и има същите критерии за включване като проучвания 2 и 3. Пациентите в това проучване получават доза от 50 mg Enbrel или плацебо веднъж седмично за 12 седмици и след това всички пациенти получават открито лечение с 50 mg Enbrel веднъж седмично за допълнителни 12 седмици.

При проучване 1 в групата на лечение с Enbrel значимо по-голяма част от пациентите са с PASI 75 отговор на 12-та седмица (30%) в сравнение с групата, получаваща плацебо (2%) ($p < 0,0001$). На 24-та седмица 56% от пациентите в групата, лекувана с Enbrel, са постигнали PASI 75 в сравнение с 5% от получаващите плацебо пациенти. Основните резултати от проучвания 2, 3 и 4 са показани по-долу.

Отговори на пациентите с псориазис при проучвания 2, 3 и 4

Отговор (%)	Проучване 2				Проучване 3			Проучване 4			
	Плацебо n = 166 сед. 12	-----Enbrel-----				Плацебо n = 193 сед. 12	-----Enbrel-----		Плацебо n = 46 сед. 12	-----Enbrel-----	
		25 mg ДПС n = 162 сед. 12	50 mg ДПС n = 162 сед. 24 ^a	25 mg ДПС n = 196 сед. 12	50 mg ДПС n = 196 сед. 12		50 mg BC n = 96 сед. 12	50 mg BC n = 90 сед. 24 ^a			
PASI 50	14	58*	70	74*	77	9	64*	77*	9	69*	83
PASI 75	4	34*	44	49*	59	3	34*	49*	2	38*	71
DSGA ^b , чист или почти чист	5	34*	39	49*	55	4	39*	57*	4	39*	64

*p ≤ 0,0001 в сравнение с плацебо

a. Не са правени статистически сравнения с плацебо на 24-ата седмица при проучвания 2 и 4, тъй като изходната група на плацебо започва да получава Enbrel 25 mg ДПС или 50 mg веднъж седмично от 13-ата седмица до 24-ата седмица.

b. Dermatologist Static Global Assessment. Чист или почти чист се дефинира като 0 или 1 по скалата от 0 до 5.

Измежду пациентите с плакетен псориазис, които получават Enbrel, значими отговори, в сравнение с плацебо, са видими по време на първата визита (2 седмици) и се поддържат през 24-те седмици от терапията.

Проучване 2 има период на отнемане на лекарството, по време на който пациентите, достигнали подобрение на PASI от най-малко 50% на 24-та седмица, спират лечението. Пациентите са наблюдавани без лечение за поява на ребаунд ефект (PASI ≥ 150% от изходния) и за времето на рецидива (дефиниран като загуба на поне половината от постигнатото подобрение между изходното ниво и 24-та седмица). По време на периода на отнемане симптомите на псориазиса постепенно се появяват отново с медиана на времето до рецидива на заболяването от 3 месеца. Не се наблюдават ребаунд пристъп на заболяването и свързани с псориазиса сериозни нежелани реакции. Има известни доказателства в подкрепа на ползата от повторно лечение с Enbrel при пациенти, отговарящи първоначално на лечението.

При проучване 3 повечето пациенти (77%), които първоначално са рандомизирани на 50 mg два пъти седмично и са имали повишаване на дозата Enbrel на 12-та седмица до 25 mg два пъти седмично, поддържат своя PASI 75 отговор до 36-та седмица. За пациентите, които получават 25 mg два пъти седмично по време на проучването, PASI 75 отговорът продължава да се подобрява между седмици 12 и 36.

При проучване 4 в групата на лечение с Enbrel по-голям дял от пациентите са с PASI 75 в седмица 12 (38%) в сравнение с групата, получаваща плацебо (2%) (p < 0,0001). За пациентите, получавали 50 mg веднъж седмично през цялото проучване, отговорите за ефикасност продължават да се подобряват, като 71% постигат PASI 75 на 24-ата седмица.

В продължителни (до 34 месеца) открити проучвания, при които Enbrel се прилага без прекъсване, клиничните отговори се запазват и безопасността е сравнима с по-краткосрочните проучвания.

Анализът на данните от клиничните проучвания не разкрива никакви болестни характеристики на изходно ниво, които биха помогнали на лекарите в избора на най-подходящия вариант на прилагане (с прекъсване или без прекъсване). Следователно изборът на лечение със или без прекъсване трябва да се базира на преценката на лекаря и нуждите на отделния пациент.

Антитела срещу Enbrel

Открити са антитела срещу етанерцепт в серума на някои пациенти, лекувани с етанерцепт. Всички антитела не са неутрализиращи и по правило са преходни. По всяка вероятност няма връзка между развитието на антитела и клиничния отговор или нежеланите реакции.

При пациенти, лекувани с одобрени дози етанерцепт в клинични проучвания с продължителност до 12 месеца, кумулативният процент на антителата срещу етанерцепт е приблизително 6% от пациентите с ревматоиден артрит, 7,5% от пациентите с псориазис, 2% от пациентите с анкилозиращ спондилит, 7% от пациентите с псориазис, 9,7% от лицата с псориазис в детска възраст и 4,8% от пациентите с ювенилен идиопатичен артрит.

Частта на пациентите, които развиват антитела срещу етанерцепт при по-продължителни проучвания (до 3,5 години), се увеличава с времето, в съответствие с очакванията. Поради преходния им характер обаче, честотата на антителата, открити във всяка точка за оценка, обикновено е под 7% при пациенти с ревматоиден артрит и при пациенти с псориазис.

В едно дългосрочно проучване при псориазис, в което пациентите получават 50 mg два пъти седмично в продължение на 96 седмици, честотата на антителата, наблюдавани във всяка точка за оценка, е приблизително 9%.

Педиатрична популация

Педиатрични пациенти с ювенилен идиопатичен полиартрит

Безопасността и ефикасността на Enbrel са оценени при едно проучване от две части при 69 деца с протичащ като полиартикуларен ювенилен идиопатичен полиартрит, които имат различно по вид начало на ювенилния идиопатичен артрит (полиартрит, олигоартрит, системна форма). Набрани са пациенти на възраст от 4 до 17 години с умерена до тежка активност на протичащия като полиартикуларен ювенилен идиопатичен полиартрит, които са рефрактерни или с непоносимост към метотрексат. Пациентите остават на постоянна доза от едно нестероидно противовъзпалително средство и/или преднизон (< 0,2 mg/kg/ден или максимум 10 mg). При част 1 всички пациенти получават 0,4 mg/kg (максимум 25 mg на доза) Enbrel подкожно два пъти седмично. При част 2 пациентите с клиничен отговор на 90. ден са рандомизирани да останат на Enbrel или да получават плацебо за четири месеца и се оценяват за пристъп на заболяването. Отговорите са измерени чрез ACR Pedi 30, определена като $\geq 30\%$ подобрение в поне три от шест и $\geq 30\%$ влошаване в не повече от един от шест основни критерия на JRA, включително брой на засегнатите стави, ограничение на движението, общи оценки на лекаря и пациента/родителя, функционална оценка и скорост на утаяване на еритроцитите (СУЕ). Пристъп на заболяването се дефинира като $\geq 30\%$ влошаване на три от шест основни критерия на JRA и $\geq 30\%$ подобрение на не повече от един от шестте основни критерия на JRA и минимум две засегнати стави.

При част 1 от проучването 51 от 69 (74%) пациенти показват клиничен отговор и влизат в част 2. При част 2, 6 от 25 (24%) пациенти, оставащи на Enbrel, получават пристъп на заболяването в сравнение с 20 от 26 (77%) пациенти, получаващи плацебо ($p=0,007$). От началото на част 2 средното време до пристъпа е ≥ 116 дни за пациентите, които получават Enbrel, и 28 дни за пациентите, които получават плацебо. Някои от пациентите, които показват клиничен отговор на 90. ден и влизат в част 2 на проучването, като остават на Enbrel, продължават да се подобряват от 3-я месец до 7-я месец, докато тези, получаващи плацебо, не се подобряват.

При едно открито продължение на проучването, 58 педиатрични пациенти от гореописаното проучване (на възраст 4 и повече години към момента на включване), продължават да получават Enbrel в продължение на до 10 години. Честотите на сериозните нежелани реакции и сериозните инфекции не са се повишили при продължителна експозиция.

Дългосрочната безопасност на монотерапията с Enbrel ($n=103$), Enbrel плюс метотрексат ($n=294$) или монотерапията с метотрексат ($n=197$) е оценена в продължение на до 3 години в регистър,

включващ 594 деца с ювенилен идиопатичен полиартрит на възраст от 2 до 18 години, 39 от които са на възраст от 2 до 3 години. Като цяло, инфекции са съобщавани по-често при пациенти, лекувани с етанерцепт в сравнение с метотрексат самостоятелно (3,8 спрямо 2%) и инфекциите, свързани с употребата на етанерцепт са от по-тежко естество.

В друго открито проучване с едно рамо (n=127), 60 пациенти с разширен олигоартрит (РО) (15 пациенти на възраст от 2 до 4 години, 23 пациенти на възраст от 5 до 11 години и 22 пациенти на възраст от 12 до 17 години), 38 пациенти с ентезит-свързан артрит (от 12 до 17 години) и 29 пациенти с псориатичен артрит (от 12 до 17 години), са лекувани с Enbrel с доза от 0,8 mg/kg (до максимум 50 mg на доза), прилагана веднъж седмично в продължение на 12 седмици. Във всеки от подтиповете ЮИА, повечето пациенти отговарят на ACR Pedi 30 критериите и показват клинично подобрене във вторичните крайни точки като брой на болезнените стави и общата оценка на лекаря. Профилът на безопасност съответства на наблюдавания в другите проучвания при ЮИА.

От 127 пациенти в основното проучване 109 участват в открито продължение на проучването и са проследени за допълнителни 8 години за общо до 10 години. В края на продължението на проучването 84/109 (77%) пациенти завършват проучването; 27 (25%), докато активно приемат Enbrel, 7 (6%) са оттеглени от лечението поради леко/неактивно заболяване; 5 (5%) започват отново Enbrel след по-ранно оттегляне от лечението; а 45 (41%) спират Enbrel (но остават под наблюдение); 25/109 (23%) пациенти прекратяват окончателно участието си в проучването. Постигнатите подобрения на клиничния статус в основното проучване по принцип се поддържат за всички крайни точки за ефикасност по време на целия период на проследяване. Пациентите, активно приемащи Enbrel, имат възможност да се включат в незадължителен период на оттегляне-повторно лечение, след като се включат в продължението на проучването въз основа на изследователската оценка на клиничния отговор. 30 пациенти влизат в периода на оттегляне. При 17 пациенти се съобщава за обостряне (дефинирано като $\geq 30\%$ влошаване на най-малко 3 от 6 ACR Pedi компонента с $\geq 30\%$ подобрене на не повече от 1 от оставащите 6 компонента и най-малко 2 активни стави); медианата на времето до обостряне след оттегляне на Enbrel е 190 дни. 13 пациенти са лекувани отново и медианата на времето до повторно лечение след оттегляне е изчислена на 274 дни. Поради малкия брой данни тези резултати трябва да се интерпретират с повишено внимание.

Профилът на безопасност съответства на наблюдавания в основното проучване.

Не са извършвани проучвания при пациенти с ювенилен идиопатичен артрит за оценка на ефектите на продължената терапия с Enbrel при пациенти, които не отговарят в рамките на 3 месеца след започване на лечение с Enbrel. В допълнение не са извършвани проучвания за оценка на ефектите от намаляване на препоръчителната доза Enbrel след дългосрочна употреба при пациенти с ювенилен идиопатичен артрит.

Педиатрични пациенти с плакетен псориазис

Ефикасността на Enbrel е оценена в едно рандомизирано, двойносляпо, плацебо-контролирано проучване при 211 педиатрични пациенти на възраст от 4 до 17 години с умерен до тежък плакетен псориазис (дефиниран чрез sPGA скор ≥ 3 , включващ $\geq 10\%$ от BSA, и PASI ≥ 12). Включените пациенти са с анамнеза за получена фототерапия или системна терапия или са неадекватно контролирани с локална терапия.

Пациентите получават Enbrel 0,8 mg/kg (до 50 mg) или плацебо веднъж седмично за 12 седмици. На 12-ата седмица повече пациенти, рандомизирани на Enbrel, имат положителен отговор за ефикасност (напр., PASI 75), отколкото рандомизираните на плацебо.

Резултати при плакатен псориазис в детска възраст за 12 седмици

	Enbrel 0,8 mg/kg веднъж седмично (N = 106)	Плацебо (N = 105)
PASI 75, n (%)	60 (57%) ^a	12 (11%)
PASI 50, n (%)	79 (75%) ^a	24 (23%)
sPGA “чисто” или “минимално”, n (%)	56 (53%) ^a	14 (13%)

Съкращение: sPGA-static Physician Global Assessment

a. $p < 0,0001$ в сравнение с плацебо

След 12-седмичния период на двойносляпо лечение всички пациенти получават Enbrel 0,8 mg/kg (до 50 mg) веднъж седмично допълнително за още 24 седмици. Отговорите, наблюдавани в открития период, са подобни на наблюдаваните в двойнослепия период.

По време на период на рандомизирано отнемане значително повече пациенти, повторно рандомизирани на плацебо, претърпяват рецидив на заболяването (загуба на PASI 75 отговора) в сравнение с пациенти, повторно рандомизирани на Enbrel. При продължаване на терапията отговорите се запазват до максимум 48 седмици.

Дългосрочната безопасност и ефективност на Enbrel 0,8 mg/kg (до 50 mg) веднъж седмично са оценени в отворено разширено проучване със 181 педиатрични пациенти с плакатен псориазис в продължение на 2 години след 48-та седмица, дискутирана по-горе. Дългосрочният опит с Enbrel обикновено е сравним с оригиналното 48-седмично проучване и не предоставя нови данни за безопасност.

5.2 Фармакокинетични свойства

Стойностите на етанерцепт в серума са определяни чрез метода Ензимно-свързан имуносорбентен тест (ELISA), който може да открива реагиращите с ELISA продукти на разпад, както и изходното съединение.

Абсорбция

Етанерцепт се абсорбира бавно от мястото на подкожната инжекция, като достига максимална концентрация приблизително 48 часа след еднократна доза. Абсолютната бионаличност е 76%. При двукратно седмично прилагане се очаква стационарните концентрации да са приблизително два пъти над наблюдаваните след единични дози. След еднократна подкожна доза от 25 mg Enbrel средната максимална серумна концентрация, наблюдавана при здрави доброволци, е $1,65 \pm 0,66 \mu\text{g/ml}$ и площта под кривата е $235 \pm 96,6 \mu\text{g}\cdot\text{hr/ml}$.

Профилите на средните серумни концентрации в стационарно състояние при лекувани пациенти с РА са C_{max} 2,4 mg/l, спрямо 2,6 mg/l, C_{min} 1,2 mg/l, спрямо 1,4 mg/l и парциална AUC 297 mgh/l, спрямо 316 mgh/l, съответно за 50 mg Enbrel веднъж седмично (n=21), спрямо 25 mg Enbrel два пъти седмично (n=16). При едно открито кръстосано проучване с еднократна доза и два вида лечение при здрави доброволци, етанерцепт, прилаган като еднократна инжекция от 50 mg/ml, се оказва биоеквивалентен на две едновременно приложени инжекции по 25 mg/ml.

При един популационен фармакокинетичен анализ при пациенти с анкилозиращ спондилит AUC на етанерцепт в стационарно състояние са съответно $466 \mu\text{g}\cdot\text{hr/ml}$ и $474 \mu\text{g}\cdot\text{hr/ml}$ за 50 mg Enbrel веднъж седмично (N = 154) и 25 mg два пъти седмично (N = 148).

Разпределение

Необходима е биекспоненциална крива, за да се опише кривата на концентрацията на етанерцепт във времето. Централният обем на разпределение на етанерцепт е 7,6 l, докато обемът на

разпределение в стационарно състояние е 10,4 l.

Елиминиране

Етанерцепт се очиства бавно от организма. Полуживотът е дълъг, приблизително 70 часа. Клирънсът е приблизително 0,066 l/час при пациентите с ревматоиден артрит, който е малко по-нисък от обема от 0,11 l/час, наблюдаван при здрави доброволци. Освен това фармакокинетиката на Enbrel при пациенти с ревматоиден артрит, анкилозиращ спондилит и плакатен псориазис е сходна.

Липсва явна фармакокинетична разлика между мъже и жени.

Линейност

Пропорционалността на дозата не е оценявана официално, но няма привидно насищане на клирънса в дозовия диапазон.

Специални популации

Бъбречно увреждане

Въпреки че има елиминиране на радиоактивността в урината след прилагане на радиомаркиран етанерцепт на пациенти и доброволци, не се наблюдават повишени концентрации на етанерцепт при пациенти с остра бъбречна недостатъчност. Наличието на бъбречно увреждане не трябва да налага промяна в дозировката.

Чернодробно увреждане

Не се наблюдават повишени концентрации на етанерцепт при пациенти с остра чернодробна недостатъчност. Наличието на чернодробно увреждане не трябва да налага промяна в дозировката.

Старческа възраст

Влиянието на напредналата възраст е изследвано при популационния фармакокинетичен анализ на серумните концентрации на етанерцепт. Изчисленията на клирънса и обема при пациенти на възраст от 65 до 87 години са сходни с изчисленията за пациенти под 65-годишна възраст.

Педиатрична популация

Педиатрични пациенти с ювенилен идиопатичен артрит

При едно проучване при протичащ като полиартикуларен ювенилен идиопатичен артрит с Enbrel на 69 пациенти (на възраст от 4 до 17 години) са прилагани 0,4 mg Enbrel/kg два пъти седмично за три месеца. Профилите на серумните концентрации са сходни с тези, наблюдавани при възрастни пациенти с ревматоиден артрит. Най-малките деца (4-годишна възраст) имат понижен клирънс (повишен клирънс, при преизчисляване спрямо теглото) в сравнение с по-големите деца (12-годишна възраст) и възрастни. Симулация на прилагането предполага, че докато по-големите деца (10-17-годишна възраст) ще имат серумни нива, близки до тези, наблюдавани при възрастни, то по-малките деца ще имат явно по-ниски нива.

Педиатрични пациенти с плакатен псориазис

На пациенти с плакатен псориазис в детска възраст (на възраст от 4 до 17 години) се прилага 0,8 mg/kg (до максимална доза от 50 mg седмично) етанерцепт веднъж седмично за максимум 48 седмици. Средните серумни най-ниски концентрации при стационарно състояние са в диапазона от 1,6 до 2,1 mcg/ml на 12-ата, 24-тата и 48-ата седмица. Тези средни концентрации при пациенти с плакатен псориазис в детска възраст са подобни на концентрациите, наблюдавани при пациенти с ювенилен идиопатичен артрит (лекувани с 0,4 mg/kg етанерцепт два пъти седмично до максимална доза от 50 mg седмично). Тези средни концентрации са подобни на наблюдаваните при възрастни пациенти с плакатен псориазис, лекувани с 25 mg

етанерцепт два пъти седмично.

5.3 Предклинични данни за безопасност

При токсикологичните проучвания с Enbrel не се наблюдава никаква лимитираща дозата токсичност или токсичност към прицелен орган. Счита се, че Enbrel не е генотоксичен според набор от *in vitro* и *in vivo* проучвания. С Enbrel не са провеждани проучвания за карциногенност и стандартни оценки за фертилитет и постнатална токсичност поради развитие на неутрализиращи антитела при гризачи.

Enbrel не води до леталитет или забележими признаци на токсичност при мишки и плъхове след еднократна подкожна доза от 2000 mg/kg или еднократна интравенозна доза от 1000 mg/kg. Enbrel не показва лимитираща дозата токсичност или токсичност към прицелен орган при маймуни *Сynomolgus* след подкожно приложение два пъти седмично за 4 или 26 последователни седмици в доза (15 mg/kg), която води до серумни концентрации на лекарството, изчислени въз основа на AUC, които са 27 пъти по-високи от тези, получени при хора при препоръчаната доза от 25 mg.

6. ФАРМАЦЕВТИЧНИ ДАННИ

6.1 Списък на помощните вещества

Захароза
Натриев хлорид
L-аргинин хидрохлорид
Натриев хидрогенфосфат дихидрат
Натриев дихидрогенфосфат дихидрат
Вода за инжекции

6.2 Несъвместимости

При липса на проучвания за несъвместимости този лекарствен продукт не трябва да се смесва с други лекарствени продукти.

6.3 Срок на годност

30 месеца

6.4 Специални условия на съхранение

Да се съхранява в хладилник (2°C – 8°C).
Да не се замразява.

Enbrel може да се съхранява при максимална температура до 25°C за еднократен период до четири седмици; след това той не трябва да се поставя отново в хладилник. Enbrel трябва да се изхвърли, ако не се използва в рамките на четири седмици след изваждане от хладилника.

Съхранявайте предварително напълнените писалки в картонената опаковка, за да се предпазят от светлина.

6.5 Вид и съдържание на опаковката

25 mg инжекционен разтвор в предварително напълнена писалка

Предварително напълнена писалка, съдържаща 25 mg предварително напълнена спринцовка с Enbrel. Спринцовката вътре в писалката е направена от безцветно стъкло тип I с игла номер 27 от

неръждаема стомана, гумен предпазител на иглата и пластмасово бутало. Капачката на иглата на предварително напълнената писалка съдържа сух естествен каучук (производно на латекс).
Вижте точка 4.4.

Картонените опаковки съдържат 4, 8 или 24 предварително напълнени писалки с Enbrel и 4, 8 или 24 тампона, напоени със спирт. Не всички видове опаковки могат да бъдат пуснати на пазара.

50 mg инжекционен разтвор в предварително напълнена писалка

Предварително напълнена писалка, съдържаща 50 mg предварително напълнена спринцовка с Enbrel. Спринцовката вътре в писалката е направена от безцветно стъкло тип I с игла номер 27 от неръждаема стомана, гумено покритие на иглата и пластмасово бутало. Капачката на иглата на предварително напълнената писалка съдържа сух естествен каучук (производна на латекс).
Вижте точка 4.4.

Картонените опаковки съдържат 2, 4 или 12 предварително напълнени писалки с Enbrel и 2, 4 или 12 тампона, напоени със спирт. Не всички видове опаковки могат да бъдат пуснати на пазара.

6.6 Специални предпазни мерки при изхвърляне и работа

Указания за употреба и работа

Преди инжектиране предварително напълнената писалка с Enbrel за еднократна употреба трябва да се остави да достигне стайна температура (приблизително 15 до 30 минути). Покритието на иглата не трябва да се сваля, докато предварително напълнената писалка се остави да достигне стайна температура. Когато погледнете в прозорчето за наблюдение, разтворът трябва да е бистър до леко опалесцентен, безцветен безцветен до бледожълт или бледокафяв и може да съдържа малки полупрозрачни или бели частици протеин.

Подробни указания за приложение са дадени в листовката (вж. точка 7 „Указания за употреба”).

Неизползваният лекарствен продукт или отпадъчните материали от него трябва да се изхвърлят в съответствие с местните изисквания.

7. ПРИТЕЖАТЕЛ НА РАЗРЕШЕНИЕТО ЗА УПОТРЕБА

Pfizer Europe MA EEIG
Boulevard de la Plaine 17
1050 Bruxelles
Белгия

8. НОМЕР(А) НА РАЗРЕШЕНИЕТО ЗА УПОТРЕБА

Enbrel 25 mg инжекционен разтвор в предварително напълнена писалка

EU/1/99/126/023

EU/1/99/126/024

EU/1/99/126/025

Enbrel 50 mg инжекционен разтвор в предварително напълнена писалка

EU/1/99/126/019

EU/1/99/126/020

EU/1/99/126/021

9. ДАТА НА ПЪРВО РАЗРЕШАВАНЕ/ПОДНОВЯВАНЕ НА РАЗРЕШЕНИЕТО ЗА УПОТРЕБА

Дата на първо разрешаване: 03 февруари 2000 г.

Дата на последно подновяване: 26 ноември 2009 г.

10. ДАТА НА АКТУАЛИЗИРАНЕ НА ТЕКСТА

Подробна информация за този лекарствен продукт е предоставена на уебсайта на Европейската агенция по лекарствата <http://www.ema.europa.eu>

1. ИМЕ НА ЛЕКАРСТВЕНИЯ ПРОДУКТ

Enbrel 10 mg прах и разтворител за инжекционен разтвор за педиатрично приложение

2. КАЧЕСТВЕН И КОЛИЧЕСТВЕН СЪСТАВ

Всеки флакон съдържа 10 mg етанерцепт (etanercept). След като се разтвори, разтворът съдържа 10 mg/ml етанерцепт.

Етанерцепт е рецептор за човешки тумор-некротизиращ фактор, р75 Fc фузионен протеин, получен чрез рекомбинантна ДНК технология в експресираща система от бозайник от яйчник на китайски хамстер (СНО).

За пълния списък на помощните вещества вижте точка 6.1.

3. ЛЕКАРСТВЕНА ФОРМА

Прах и разтворител за инжекционен разтвор (прах за инжекция)

Прахът е бял. Разтворителят е бистра, безцветна течност.

4. КЛИНИЧНИ ДАННИ

4.1 Терапевтични показания

Ювенилен идиопатичен артрит

Лечение на полиартрит (с положителен или отрицателен ревматоиден фактор) и разширен олигоартрит при деца и юноши на възраст 2 години и повече, които са имали недостатъчен отговор или са се оказали с непоносимост към метотрексат.

Лечение на псориазис при юноши на възраст 12 години и повече, които са имали недостатъчен отговор или са с доказана непоносимост към метотрексат.

Лечение на ентезит-свързан артрит при юноши на възраст 12 години и повече, които са имали недостатъчен отговор или са с доказана непоносимост към конвенционалната терапия.

Плакатен псориазис в детска възраст

Лечението на хроничен тежък плакатен псориазис при деца и юноши на възраст от 6 години нагоре, които са неадекватно контролирани, или имат непоносимост към други системни терапии или фототерапии.

4.2 Дозировка и начин на приложение

Лечението с Enbrel трябва да се започне и да се следи от лекари специалисти по диагностика и лечение на ювенилен идиопатичен артрит или плакатен псориазис в детска възраст. На пациентите, лекувани с Enbrel, трябва да бъде предоставена карта на пациента.

Дозировка

Специални популации

Бъбречно и чернодробно увреждане
Не се налага адаптиране на дозата.

Педиатрична популация

Флаконът от 10 mg е за педиатрични пациенти, на които е предписана доза от 10 mg или по-малко. Всеки флакон Enbrel 10 mg трябва да се използва еднократно при един пациент и остатъка във флакона трябва да се изхвърли.

Ювенилен идиопатичен артрит

Препоръчваната доза е 0,4 mg/kg (до максимум 25 mg на доза), прилагани два пъти седмично като подкожна инжекция с интервал от 3-4 дни между дозите или 0,8 mg/kg (до максимум 50 mg на доза), прилаган веднъж седмично. Трябва да се обмисли преустановяване на лечението при пациенти, които не показват отговор след 4 месеца.

Не са провеждани официални клинични изпитвания при деца на възраст от 2 до 3 години. Въпреки това, ограничените данни за безопасност, получени от пациентски регистър предполагат, че профилът на безопасност при деца от 2 до 3 години е подобен на този при възрастни и при деца на възраст 4 и повече години, при дози от 0,8 mg/kg седмично подкожно (вж. точка 5.1).

Като цяло няма съответна употреба на Enbrel при деца на възраст под 2 години с показание ювенилен идиопатичен артрит.

Плакатен псориазис в детска възраст (на възраст 6 и повече години)

Препоръчваната доза е 0,8 mg/kg (до максимум 50 mg на доза) веднъж седмично за максимум 24 седмици. Лечението трябва да се преустанови при пациенти, които не показват отговор след 12 седмици.

Ако е показано повторно лечение с Enbrel, трябва да се следват горните указания за продължителност на лечението. Дозата трябва да е 0,8 mg/kg (до максимум 50 mg на доза) веднъж седмично.

Като цяло няма съответна употреба на Enbrel при деца на възраст под 6 години при показание плакатен псориазис.

Начин на приложение

Enbrel се прилага чрез подкожна инжекция. Enbrel прах за инжекционен разтвор трябва да се разтвори в 1 ml разтворител преди употреба (вж. точка 6.6).

Подробни указания за приготвянето и приложението на разтворения флакон с Enbrel са дадени в листовката, точка 7 „Указания за употреба”. Подробни указания относно възникнали грешки в прилагането или при промени в планирането на дозите, включително при пропуснати дози, са дадени в точка 3 на листовката.

4.3 Противопоказания

Свръхчувствителност към активното вещество или към някое от помощните вещества, изброени в точка 6.1.

Сепсис или риск от сепсис.

Лечение с Enbrel не трябва да се започва при пациенти с активни инфекции, включително хронични или локализирани инфекции.

4.4 Специални предупреждения и предпазни мерки при употреба

За да се подобри проследимостта на биологичните лекарствени продукти името и партидният номер на приложения продукт трябва ясно да се записват (или посочат) в картоната на пациента.

Инфекции

Пациентите трябва да бъдат оценявани за инфекции преди, по време на и след лечението с Enbrel, като се има предвид, че средният елиминационен полуживот на етанерцепт е приблизително 70 часа (диапазон 7 до 300 часа).

При употреба на Enbrel се съобщава за сериозни инфекции, сепсис, туберкулоза и опортюнистични инфекции, включително инвазивни гъбични инфекции, листериоза и легионелоза (вж. точка 4.8). Тези инфекции се дължат на бактерии, микобактерии, гъбички, вируси и паразити (включително протозоа). В някои случаи определени гъбични и други опортюнистични инфекции не са били разпознати, което е довело до забавяне на подходящото лечение и понякога до смърт. При оценяване на пациентите за инфекции трябва да се има предвид риска на пациента за съветни опортюнистични инфекции (напр. експозиция на ендемични микози).

Пациентите, които развиват нова инфекция, докато са на лечение с Enbrel, трябва да се наблюдават внимателно. Приложението на Enbrel трябва да се спре, ако пациентът развие сериозна инфекция. Безопасността и ефикасността на Enbrel при пациенти с хронични инфекции не са оценявани. Лекарите трябва да подхождат внимателно, когато разглеждат употребата на Enbrel при пациенти с анамнеза за рецидивиращи или хронични инфекции или със съпътстващи заболявания, които могат да предразположат пациентите към инфекции като напреднал или лошо контролиран диабет.

Туберкулоза

При пациенти, лекувани с Enbrel, се съобщават случаи на активна туберкулоза, включително милиарна туберкулоза и туберкулоза с извънбелодробна локализация.

Преди започване на лечението с Enbrel всички пациенти трябва да бъдат изследвани както за активна, така и за неактивна („латентна“) туберкулоза. Изследването трябва да включва обстойна анамнеза с лична анамнеза за туберкулоза или възможни предхождащи контакти с туберкулоза и минала и/или настояща имуносупресивна терапия. Трябва да се извършат съответните скринингови изследвания, т.е. кожен тест с туберкулин и рентгенография на гръдния кош, на всички пациенти (може да се прилагат местните препоръки). Препоръчва се провеждането на тези тестове да се записва в картата на пациента. Напомня се на предписващите за риск от фалшиво-отрицателни резултати при кожен туберкулинов тест, особено при тежко болни или имунокомпрометирани пациенти.

Ако се установи активна туберкулоза, не трябва да се започва лечение с Enbrel. При установяване на неактивна („латентна“) туберкулоза, преди започване на лечението с Enbrel, трябва да се започне лечение за латентна туберкулоза с противотуберкулозни средства, в съответствие с местните препоръки. При това положение трябва много внимателно да се прецени съотношението полза/риск от лечение с Enbrel.

Всички пациенти трябва да бъдат инструктирани да потърсят медицинска помощ при наличие на признаци/симптоми (напр. продължителна кашлица, отслабване/загуба на тегло, субфебрилитет), които настъпват по време на или след лечение с Enbrel и предполагат наличие на туберкулозна инфекция.

Реактивация на хепатит В

При пациенти, вече инфектирани с вируса на хепатит В (HBV) и лекувани едновременно с TNF-антагонисти, в т. ч. Enbrel, се съобщава за реактивиране на хепатит В. Това включва съобщения за реактивиране на хепатит В при пациенти, които са били анти-HBc положителни, но HBsAg отрицателни. Преди започване на лечение с Enbrel пациентите трябва да бъдат изследвани за наличие на инфекция с HBV. Пациенти, които се окажат положителни за инфекция с HBV, трябва да бъдат консултирани от лекар с опит в лечението на хепатит В. Необходимо е повишено внимание, когато се прилага Enbrel при пациенти, вече инфектирани с HBV. Такива пациенти трябва да се проследяват за признаци и симптоми на активна HBV инфекция в хода на лечението и в продължение на няколко седмици след прекратяването му. Не са налични съответни данни от едновременно лечение с противовирусни препарати и TNF-антагонисти при пациенти, инфектирани с HBV. При пациенти, които развият инфекция с HBV, приложението на Enbrel трябва да бъде спряно и да се започне ефективна противовирусна терапия с подходящо поддържащо лечение.

Влошаване на хепатит С

Има съобщения за влошаване на хепатит С при пациенти, получаващи Enbrel. Enbrel трябва да се прилага внимателно при пациенти с анамнеза за хепатит С.

Съпътстващо лечение с анакинра

Съвместното приложение на Enbrel и анакинра е свързано с повишен риск от сериозни инфекции и неутропения в сравнение само с Enbrel. Тази комбинация не показва повишена клинична полза. Ето защо комбинираната употреба на Enbrel и анакинра не се препоръчва (вж. точки 4.5 и 4.8).

Съпътстващо лечение с абатацепт

При клинични проучвания съпътстващото лечение с Enbrel и абатацепт води до увеличена честота на сериозни нежелани реакции. Тази комбинация не е показала повишена клинична полза; употребата ѝ не се препоръчва (вж. точка 4.5).

Алергични реакции

Често се съобщават алергични реакции, свързани с приложението на Enbrel. Алергичните реакции включват ангиоедем и уртикария. Възникват и сериозни реакции. Ако възникне сериозна алергична или анафилактична реакция, лечението с Enbrel трябва незабавно да се спре и да се започне подходяща терапия.

Гумената капачка (запушалка) на спринцовката с разредителя съдържа латекс (сух естествен каучук), който може да причини реакции на свръхчувствителност, когато с него работят или когато Enbrel се прилага на хора с известна или възможна чувствителност към латекс.

Имуносупресия

Съществува възможност TNF-антагонистите, включително Enbrel, да повлияят защитата на гостоприемника срещу инфекции и малигнени заболявания, тъй като TNF медира възпалението и модулира клетъчните имунни отговори. При едно проучване при 49 възрастни пациенти с ревматоиден артрит, лекувани с Enbrel, липсват доказателства за потискане на свръхчувствителността от забавен тип, потискане на нивата на имуноглобулините или промяна в броя на популациите на ефекторните клетки.

Двама пациенти с ювенилен идиопатичен артрит развиват варицелна инфекция и признаци и симптоми на асептичен менингит, който отшумява без последствия. Пациентите със значителна експозиция на вируса на варицелата трябва временно да спрат терапията с Enbrel и да се помисли за профилактичното им лечение с имуноглобулин срещу варицела зостер.

Не са оценявани безопасността и ефикасността на Enbrel при пациенти с имуносупресия.

Злокачествени и лимфопролиферативни заболявания

Солидни тумори и злокачествени кръвни заболявания (с изключение на рак на кожата)

В постмаркетинговия период също са получени съобщения за различни злокачествени заболявания (включително карцином на гърдата и белия дроб и лимфом) (вж. точка 4.8).

При контролираните части на клинични проучвания на TNF-антагонистите се наблюдават повече случаи на лимфом при пациентите, получаващи TNF-антагонист, в сравнение с контролните пациенти. Честотата обаче е ниска и периодът на проследяване на пациентите на плацебо е по-къс отколкото за пациентите, получаващи терапия с TNF-антагонист. От постмаркетинговия опит се съобщават случаи на левкемия при пациенти, лекувани с TNF-антагонисти. Съществува повишен фонен риск от лимфом и левкемия при пациенти с ревматоиден артрит с продължително, високоактивно, възпалително заболяване, което усложнява оценката на риска.

Въз основа на настоящите познания не може да се изключи евентуален риск от развитие на лимфоми, левкемия или други хематопоеични злокачествени заболявания или злокачествени солидни тумори при пациенти, лекувани с TNF-антагонист. Трябва да се подхожда с повишено внимание, когато се разглежда терапия с TNF-антагонисти при пациенти с анамнеза за злокачествени заболявания или когато се обсъжда продължаващо лечение при пациенти, които развиват злокачествено заболяване.

От постмаркетинговия опит се съобщава за злокачествени заболявания, някои от които с фатален изход, при деца, юноши и млади хора (до 22-годишна възраст), лекувани с TNF-антагонисти (започване на терапията \leq 18-годишна възраст), включително с Enbrel. Приблизително половината от случаите са лимфоми. Останалите случаи представляват различни злокачествени заболявания и включват редки злокачествени заболявания, обичайно свързани с имуносупресия. Не може да се изключи риск от развитие на злокачествени заболявания при деца и юноши, лекувани с TNF-антагонисти.

Кожен рак

При пациенти, лекувани с TNF-антагонисти, в т.ч. Enbrel, се съобщава за меланомен и немеланомен кожен рак (NMSC). В постмаркетинговия период много рядко при пациенти, лекувани с Enbrel, се съобщава за Меркел-клетъчен карцином. Препоръчват се периодични дерматологични прегледи на всички пациенти, особено за онези с рискови фактори за кожен рак.

Комбинирането на резултатите от контролираните клинични проучвания показва, че повечето случаи на NMSC се наблюдават при пациенти, получаващи Enbrel, особено при тези с псориазис, в сравнение с контролната група пациенти.

Ваксинации

Не трябва да се прилагат живи ваксини заедно с Enbrel. Липсват налични данни за вторично предаване на инфекцията от живите ваксини при пациенти, получаващи Enbrel. При едно двойносляпо, плацебо-контролирано, рандомизирано клинично проучване при възрастни пациенти с псориатичен артрит 184 пациенти получават също поливалентна пневмококова полизахаридна ваксина на седмица 4. При това проучване повечето пациенти с псориатичен артрит, получаващи Enbrel, са в състояние да изградят ефективен В-клетъчен имуноен отговор към пневмококовата полизахаридна ваксина, но титрите като цяло са умерено по-ниски и по-малко пациенти имат двукратно повишение на титрите в сравнение с пациентите, които не получават Enbrel. Клиничната значимост на това е неизвестна.

Образуване на автоантитела

Лечението с Enbrel може да доведе до образуването на автоимунни антитела (вж. точка 4.8).

Хематологични реакции

При пациентите, лекувани с Enbrel, се съобщават редки случаи на панцитопения и много редки случаи на апластична анемия, някои с фатален изход. Трябва да се подхожда внимателно при пациентите, лекувани с Enbrel, които имат предхождаща анамнеза за кръвни заболявания. Всички пациенти и родители/болногледачи трябва да бъдат посъветвани, че ако пациентът развие признаци и симптоми, предполагащи кръвни заболявания или инфекции (напр. персистиращ фебрилитет, възпалено гърло, поява на синини, кръвоизлив, бледност), докато е на Enbrel, те трябва да потърсят незабавна медицинска консултация. Такива пациенти трябва бързо да се изследват, включително пълна кръвна картина. Ако кръвните заболявания се потвърдят, Enbrel трябва да се спре.

Неврологични нарушения

Съществуват редки съобщения за демиелинизиращи заболявания на ЦНС при пациенти, лекувани с Enbrel (вж. точка 4.8). Освен това има редки съобщения за периферни демиелинизиращи полиневропатии (включително синдром на Guillain-Barré, хронична възпалителна демиелинизираща полиневропатия, демиелинизираща полиневропатия и мултифокална моторна невропатия). Въпреки че не са провеждани клинични проучвания, които да оценяват лечението с Enbrel при пациенти с множествена склероза, клиничните проучвания на други TNF антагонисти при пациенти с множествена склероза показват повишение на активността на заболяването. Препоръчва се внимателна оценка на съотношението риск/полза, включително неврологична оценка, когато се предписва Enbrel на пациенти с предшестващо или новопоявило се демиелинизиращо заболяване или на тези, за които се приема, че имат повишен риск от развитие на демиелинизиращо заболяване.

Комбинирана терапия

При едно контролирано клинично проучване с продължителност от две години при възрастни пациенти с ревматоиден артрит комбинацията от Enbrel и метотрексат не води до неочаквани находки по отношение на безопасността и профилът на безопасност на Enbrel, когато се прилага в комбинация с метотрексат, е сходен с профилите, които се съобщават от проучвания с Enbrel и метотрексат самостоятелно. В ход са дългосрочни проучвания за оценка на безопасността на комбинацията. Не е установена дългосрочната безопасност на Enbrel в комбинация с други модифициращи болестта антиревматоидни средства (МБАРС).

Не е проучвана употребата на Enbrel в комбинация с други видове системна терапия или фототерапия за лечение на псориазис.

Бъбречно и чернодробно увреждане

Въз основа на фармакокинетичните данни (вж. точка 5.2) не е необходимо адаптиране на дозата при пациенти с бъбречно или чернодробно увреждане. Клиничният опит с такива пациенти е ограничен.

Застойна сърдечна недостатъчност (Сърдечна недостатъчност, застойна)

Лекарите трябва да подхождат предпазливо, когато използват Enbrel при пациенти, които имат застойна сърдечна недостатъчност (ЗСН). Има постмаркетингови съобщения за влошаване на ЗСН със или без конкретни провокиращи фактори при пациенти, приемащи Enbrel. Получени са и редки (< 0,1%) съобщения за новопоявила се ЗСН, включително ЗСН при пациенти без известно предшестващо сърдечно-съдово заболяване. Някои от тези пациенти са били на възраст под 50 години. Две големи клинични проучвания, оценяващи употребата на Enbrel при лечението на ЗСН, са приключени преждевременно поради липсата на ефикасност. Въпреки че не са окончателни, данните от едно от тези проучвания предполагат евентуална тенденция към влошаване на ЗСН при пациентите, разпределени за лечение с Enbrel.

Алкохолен хепатит

При фаза II на рандомизирано, плацебо-контролирано проучване при 48 хоспитализирани пациенти, лекувани с Enbrel или плацебо за умерено тежък до тежък хепатит, Enbrel не е ефикасен, а смъртността при пациентите, лекувани с Enbrel е значимо по-висока след 6 месеца. Следователно, Enbrel не трябва да се използва за лечение на пациенти с алкохолен хепатит. Лекарите трябва да подхождат предпазливо, когато използват Enbrel при пациенти, които страдат също от умерено тежък до тежък алкохолен хепатит.

Грануломатоза на Wegener

Едно плацебо-контролирано проучване, при което 89 възрастни пациенти са лекувани с Enbrel в допълнение към стандартната терапия (включваща циклофосфамид или метотрексат и глюкокортикоиди) за средна продължителност от 25 месеца, не показва, че Enbrel е ефективно лечение за грануломатозата на Wegener. Честотата на различните видове некожни злокачествени заболявания е значително по-висока при пациентите, лекувани с Enbrel, отколкото в контролната група. Enbrel не се препоръчва за лечение на грануломатозата на Wegener.

Хипогликемия при пациенти, лекувани за диабет

Има съобщения за хипогликемия след започване на лечение с Enbrel при пациенти, получаващи лечение за диабет, което налага намаляване на противодиабетните лекарства при някои от тези пациенти.

Специални популации

Старческа възраст

При фаза III проучвания при ревматоиден артрит, псориазичен артрит и анкилозиращ спондилит при пациенти на 65 или повече години, които са получавали Enbrel като цяло не са наблюдавани различия в нежеланите събития, сериозните нежелани събития и сериозните инфекции, в сравнение с по-младите пациенти. Трябва обаче да се подхожда внимателно при лечение на пациенти в старческа възраст и да се обръща особено внимание по отношение на възникването на инфекции.

Педиатрична популация

Ваксинации

Препоръчва се педиатричните пациенти, ако е възможно, да получат всички имунизации съгласно настоящите имунизационни насоки преди започване на лечение с Enbrel (вж. по-горе Ваксинации).

4.5 Взаимодействие с други лекарствени продукти и други форми на взаимодействие

Съпътстващо лечение с анакинра

При възрастни пациенти, лекувани с Enbrel и анакинра, се наблюдава по-висока честота на сериозните инфекции в сравнение с пациентите, лекувани или само с Enbrel или само с анакинра (анамнестични данни).

Освен това при едно двойносляпо плацебо-контролирано проучване при възрастни пациенти, получаващи базово метотрексат, при пациентите, лекувани с Enbrel и анакинра, се наблюдава по-висока честота на сериозните инфекции (7%) и неутропения отколкото при пациентите, лекувани с Enbrel (вж. точки 4.4 и 4.8). Комбинацията от Enbrel и анакинра не показва повишена клинична полза и затова не се препоръчва.

Съпътстващо лечение с абатацепт

При клинични проучвания съпътстващото лечение с Enbrel и абатацепт води до увеличена честота на сериозни нежелани реакции. Тази комбинация не е показала повишена клинична полза; употребата ѝ не се препоръчва (вж. точка 4.4).

Съпътстващо лечение със сулфасалазин

При едно клинично проучване при възрастни пациенти, които са получавали установени дози сулфасалазин, към които се добавя Enbrel, пациентите в групата на комбинирана терапия получават статистически значимо понижение на средния брой левкоцити в сравнение с групите, лекувани с Enbrel или сулфасалазин самостоятелно. Клиничното значение на това взаимодействие не е известно. Лекарите трябва да подхождат с повишено внимание, когато обмислят комбинирана терапия със сулфасалазин.

Липса на взаимодействия

При клиничните проучвания не са наблюдавани взаимодействия, когато Enbrel се прилага с глюкокортикоиди, салицилати (с изключение на сулфасалазин), нестероидни противовъзпалителни средства (НСПВС), аналгетици или метотрексат. Вижте точка 4.4 за съвет за ваксинацията.

Не са наблюдавани клинично значими фармакокинетични взаимодействия с други лекарства в проучвания с метотрексат, дигоксин или варфарин.

4.6 Фертилитет, бременност и кърмене

Жени с детероден потенциал

Жените с детероден потенциал трябва да обмислят използването на подходяща контрацепция, за да избегнат забременяване по време на терапията с Enbrel и в рамките на 3 седмици след прекратяване на терапията.

Бременност

Проучванията за токсичност върху развитието, проведени при плъхове и зайци, не показват никакви доказателства за увреждане на фетуса или новородените плъхчета поради етанерцепт. Ефектите на етанерцепт върху изходите от бременността са изследвани в две обсервационни кохортни проучвания. В едно обсервационно проучване, сравняващо бременност с експозиция на етанерцепт (n=370) през първия триместър, с бременност без експозиция на етанерцепт или други TNF-антагонисти (n=164) (коригирано съотношение на шансовете 2,4; 95% CI: 1,0–5,5), е установена по-висока честота на тежките вродени дефекти. Типовете тежки вродени дефекти са съответствали на най-често съобщаваните в общата популация и не е установен конкретен модел на аномалиите. Не се наблюдава промяна в честотата на спонтанни аборти, мъртво раждане или леки малформации. В друго обсервационно проучване – мултинационално проучване по регистър, сравняващо риска от нежелан изход от бременността при жени с експозиция на етанерцепт през първите 90 дни на бременността (n=425) с този при жени с експозиция на небиологични лекарства (n=3 497), не се наблюдава повишен риск от тежки вродени дефекти (некоригирано съотношение на шансовете [OR] = 1,22; 95% CI: 0,79–1,90; коригирано OR = 0,96; 95% CI: 0,58–1,60, след корекция за държава, заболяване на майката, паритет, възраст на майката и тютюнопушене през ранната бременност). В това проучване също така не се наблюдава повишен риск от леки вродени дефекти, преждевременно раждане, мъртво раждане или инфекции през първата година от живота при кърмачета, родени от жени с експозиция на етанерцепт по време на бременността. Enbrel трябва да се използва по време на бременност само при категорична необходимост.

Етанерцепт преминава през плацентата и се открива в серума на кърмачета, чиито майки са лекувани с Enbrel по време на бременността. Клиничното значение на този факт не е известно, обаче кърмачетата може да са изложени на повишен риск от инфекция. Обикновено не се препоръчва прилагането на живи ваксини на кърмачета до 16 седмици след последната доза Enbrel на майката.

Кърмене

При лактиращи плъхове след подкожно приложение етанерцепт се екскретира в кърмата и се открива в серума на малките плъхчета. Ограничена информация от публикуваната литература сочи, че етанерцепт се открива в ниски нива в кърмата при хора. Може да се обмисли употребата на етанерцепт по време на кърмене, като се вземат предвид ползата от кърменето за детето и ползата от терапията за жената.

Независимо че се очаква системната експозиция на кърмачето да бъде ниска, тъй като етанерцепт се разгражда значително в стомашно-чревния тракт, наличните данни относно системната експозиция на кърмачето са ограничени. Следователно приложението на живи ваксини (напр. БЦЖ) на кърмачето, когато майката получава етанерцепт, може да се обмисли 16 седмици след спиране на кърменето (или на по-ранен етап, ако серумните нива на етанерцепт при кърмачето са неустановими).

Фертилитет

Липсват предклинични данни за пери- и постнаталната токсичност на етанерцепт и за ефектите на етанерцепт върху фертилитета и общите репродуктивни възможности.

4.7 Ефекти върху способността за шофиране и работа с машини

Enbrel не повлиява или повлиява пренебрежимо способността за шофиране и работа с машини.

4.8 Нежелани лекарствени реакции

Обобщение на профила на безопасност

Педиатрична популация

Нежелани реакции при педиатрични пациенти с ювенилен идиопатичен артрит

По правило нежеланите реакции при педиатрични пациенти с ювенилен идиопатичен артрит са сходни по честота и вид с тези, наблюдавани при възрастни пациенти (вж. по-долу, „Нежелани лекарствени реакции при възрастни”). Разликите от възрастните и други специални съображения се обсъждат в следващите абзаци.

Наблюдаваните видове инфекции в клиничните проучвания при пациенти с ювенилен идиопатичен артрит на възраст от 2 до 18 години по правило са леки до умерени и съответстват на наблюдаваните често при амбулаторни групи деца. Съобщаваните тежки нежелани реакции включват варицела с признаци и симптоми на асептичен менингит, който отшумява без последствия (вж. също точка 4.4), апендицит, гастроентерит, депресия/личностно разстройство, кожни рани, езофагит/гастрит, септичен шок от група А стрептококи, захарен диабет тип I и мекотъкани и постоперативни раневи инфекции.

При едно проучване при деца с ювенилен идиопатичен артрит на възраст от 4 до 17 години 43 от 69 (62%) деца развиват инфекция, докато получават Enbrel за период от 3 месеца от проучването (част 1 – открита), а честотата и тежестта на инфекциите са сходни при 58 пациенти, завършили 12 месеца от откритото продължение на терапията. Видът и процентът на нежеланите реакции при пациенти с ювенилен идиопатичен артрит са сходни с тези, наблюдавани при проучвания с Enbrel при възрастни пациенти с ревматоиден артрит, и повечето са леки. Няколко нежелани реакции се съобщават по-често при 69 пациенти с ювенилен идиопатичен артрит, получаващи 3 месеца Enbrel, в сравнение с 349 възрастни пациенти с ревматоиден артрит. Тук се включват

главоболие (19% от пациентите, 1,7 събития на пациентогодина), гадене (9%, 1,0 събитие на пациентогодина), коремни болки (19%, 0,74 събития на пациентогодина) и повръщане (13%, 0,74 събития на пациентогодина).

Има 4 съобщения за синдром на активиране на макрофагите от клинични изпитвания при ювенилен идиопатичен артрит.

Нежелани реакции при педиатрични пациенти с плакaten псориазис

В едно 48-седмично проучване при 211 деца на възраст от 4 до 17 години с плакaten псориазис в детска възраст, съобщените нежелани реакции са подобни на наблюдаваните в предишни проучвания при възрастни с плакaten псориазис.

Възрастни

Нежелани реакции при възрастни

Най-често съобщаваните нежелани реакции са реакции на мястото на приложение (като болка, подуване, сърбеж, зачервяване и кървене от мястото на инжектиране), инфекции (като инфекции на горните дихателни пътища, бронхит, инфекции на пикочния мехур и инфекции на кожата), главоболие, алергични реакции, образуване на автоантитела, сърбеж и втрисане.

Сериозни нежелани реакции също са съобщавани за Enbrel. TNF-антагонисти, като Enbrel, повлияват имунната система и тяхната употреба може да засегне защитните механизми на организма срещу инфекция и рак. Сериозните инфекции засягат по-малко от 1 на 100 пациенти, лекувани с Enbrel. Съобщенията включват фатални и животозастрашаващи инфекции и сепсис. При употребата на Enbrel са съобщавани също различни случаи на малигнени заболявания, включително рак на гърдата, белия дроб, кожата и лимфните възли (лимфом).

Съобщавани са също сериозни хематологични, неврологични и автоимунни реакции. Те включват редки съобщения за панцитопения и много редки съобщения за апластична анемия. Случаи на централна и периферна демиелинизация са наблюдавани рядко и респективно много рядко при приложение на Enbrel. Има редки съобщения за лупус, състояния, свързани с лупус и васкулит.

Табличен списък на нежеланите реакции

Следният списък от нежелани реакции се основава на опита от клиничните проучвания и на постмаркетинговия опит.

За всяка система от органи нежеланите реакции са изброени под означения за честота (брой пациенти, за които се очаква да получат реакцията), като се използват следните категории: много чести ($\geq 1/10$); чести ($\geq 1/100$ до $< 1/10$); нечести ($\geq 1/1000$ до $< 1/100$); редки ($\geq 1/10\ 000$ до $< 1/1000$); много редки ($< 1/10\ 000$); с неизвестна честота (от наличните данни не може да бъде направена оценка).

Системо-органен клас	Много Чести $\geq 1/10$	Чести $\geq 1/100$ до $< 1/10$	Нечести $\geq 1/1\ 000$ до $< 1/100$	Редки $\geq 1/10\ 000$ до $< 1/1\ 000$	Много редки $< 1/10\ 000$	С неизвестна честота (от наличните данни не може да бъде направена оценка)
Инфекции и инфестации	Инфекция (включително инфекция на горните дихателни пътища, бронхит, цистит, кожна инфекция)*		Сериозни инфекции (включително пневмония, целулит, бактериален артрит, сепсис и паразитна инфекция)*	Туберкулоза, опортюнистична инфекция (включително инвазивни гъбични, протозойни, бактериални, атипични микобактериални и, вирусни инфекции и <i>Legionella</i>)*		Реактивиране на хепатит В, <i>listeria</i>
Неоплазми – доброкачествени, злокачествени и неопределени (включително кисти и полипи)			Немеланомен кожен рак* (вж. точка 4.4)	Злокачествен меланом (вж. точка 4.4), лимфом, левкемия		Меркел-клетъчен карцином (вж. точка 4.4), сарком на Kaposi
Нарушения на кръвта и лимфната система			Тромбоцитопения, анемия, левкопения, неутропения	Панцитопения*	Апластична анемия*	Хемофагоцит на лимфохистиоцитоза (синдром на активиране на макрофагите) †
Нарушения на имунната система		Алергични реакции (вж. Нарушения на кожата и подкожната тъкан), образуване на автоантитела*	Васкулит (включително васкулит позитивен за антитела срещу неутрофилите в цитоплазмата)	Сериозни алергични/анафилактични реакции (включително ангиоедем, бронхоспазъм), саркоидоза		Влошаване на симптомите на дерматомиозит

Системо-органен клас	Много Чести $\geq 1/10$	Чести $\geq 1/100$ до $< 1/10$	Нечести $\geq 1/1\ 000$ до $< 1/100$	Редки $\geq 1/10\ 000$ до $< 1/1\ 000$	Много редки $< 1/10\ 000$	С неизвестна честота (от наличните данни не може да бъде направена оценка)
Нарушения на нервната система	Главоболие			Демиелинизиращи процеси на ЦНС, предполагащи множествена склероза или локализирани демиелинизиращи състояния като неврит на зрителния нерв и трансверзален миелит (вж. точка 4.4), случаи на периферна демиелинизация, включително синдром на Guillain-Barré, хронична възпалителна демиелинизираща полиневропатия, демиелинизираща полиневропатия и мултифокална моторна невропатия (вж. точка 4.4), гърч		
Нарушения на очите			Увеит, склерит			
Сърдечни нарушения			Влошаване на сърдечна недостатъчност, застойна (вж. точка 4.4)	Новопоявила се сърдечна недостатъчност, застойна (вж. точка 4.4)		
Респираторни, гръдни и медиастинални нарушения				Интерстициална белодробна болест (включително пневмонит и белодробна фиброза)*		
Стомашно-чревни нарушения			Възпалително заболяване на червата			
Хепатобилиарни нарушения			Повишени чернодробни ензими*	Автоимунен хепатит*		
Нарушения на кожата и подкожната тъкан		Пруритус, обрив	Ангиоедем, псориазис (включително	Синдром на Stevens-Johnson кожен васкулит	Токсична епидермал	

Системо-органен клас	Много Чести $\geq 1/10$	Чести $\geq 1/100$ до $< 1/10$	Нечести $\geq 1/1\ 000$ до $< 1/100$	Редки $\geq 1/10\ 000$ до $< 1/1\ 000$	Много редки $< 1/10\ 000$	С неизвестна честота (от наличните данни не може да бъде направена оценка)
			ново появил се или влошаване и пустулозен, предимно по дланите и ходилата), уртикария, псориазиформен обрив	(включително хиперсензитивен васкулит), еритема мултиформе, лихеноидни реакции	на некролиза	
Нарушения на мускулно-скелетната система и съединителната тъкан				Кожен лупус еритематодес, подостър кожен лупус еритематодес, лупус-подобен синдром		
Нарушения на бъбреците и пикочните пътища						Гломерулонефрит
Общи нарушения и ефекти на мястото на приложение	Реакции на инжекционно то място (включително кървене, посиняване, еритем, сърбеж, болка, подуване)*	Пирексия				

*вж. по-долу Описание на избрани нежелани реакции

† Моля, вижте подточка „Нежелани реакции при педиатрични пациенти с ювенилен идиопатичен артрит” по-горе.

Описание на избрани нежелани реакции

Злокачествени и лимфопрлиферативни заболявания

Наблюдавани са сто двадесет и девет (129) случаи на различни видове нови злокачествени заболявания при 4 114 пациенти с ревматоиден артрит, лекувани при клиничните проучвания с Enbrel за максимум приблизително 6 години, включително 231 пациенти, лекувани с Enbrel в комбинация с метотрексат при 2-годишното активно-контролирано проучване. Наблюдаваните честоти и заболяемостта при тези клинични проучвания са сходни с очакваните за изследваната популация. Съобщават се общо 2 случая на злокачествени заболявания при клиничните проучвания с продължителност от приблизително 2 години, включващи 240 лекувани с Enbrel пациенти с псориазисен артрит. При клиничните проучвания, провеждани за повече от 2 години с 351 пациенти с анкилозиращ спондилит, се съобщават 6 случая на злокачествени заболявания при лекуваните с Enbrel пациенти. В група от 2 711 пациенти с плакетен псориазис, лекувани с Enbrel в двойнослепи и открити проучвания за максимум 2,5 години, се съобщават 30 случая на злокачествени заболявания и 43 случая на немеланомен кожен рак.

В група от 7 416 пациенти, лекувани с Enbrel при клиничните проучвания с ревматоиден артрит, псориазисен артрит, анкилозиращ спондилит и псориазис, се съобщават 18 случая на лимфоми.

В постмаркетинговия период също са получени съобщения за различни злокачествени заболявания (включително карцином на гърдата и белия дроб и лимфом) (вж. точка 4.4).

Реакции на инжекционното място

В сравнение с пациентите на плацебо пациентите с ревматични заболявания, лекувани с Enbrel, имат значително по-висока честота на реакциите на инжекционното място (36% спрямо 9%). Реакциите на инжекционното място обикновено възникват през първия месец. Средната продължителност е приблизително 3 до 5 дни. За повечето реакции на инжекционното място в лечебните групи на Enbrel не се прилага никакво лечение и повечето пациенти, на които е прилагано лечение, получават препарати за локално приложение като кортикостероиди или перорални антихистаминови средства. Освен това някои пациенти развиват повторни реакции на инжекционното място, които се характеризират с кожна реакция на последното място на инжектиране заедно с едновременна поява на реакции на предишните инжекционни места. Тези реакции по правило са преходни и не се появяват повторно с лечението.

При контролираните проучвания на пациенти с плакатен псориазис приблизително 13,6% от пациентите, лекувани с Enbrel, развиват реакции на инжекционното място в сравнение с 3,4% от получаващите плацебо пациенти през първите 12 седмици от лечението.

Сериозни инфекции

При плацебо-контролираните проучвания не се наблюдава никакво повишение на честотата на сериозните инфекции (фатални, животозастрашаващи или налагащи хоспитализация или интравенозни антибиотици). Сериозни инфекции възникват при 6,3% от пациентите с ревматоиден артрит, лекувани с Enbrel за максимум 48 месеца. Те включват абсцес (на различни места), бактериемия, бронхит, бурсит, целулит, холецистит, диария, дивертикулит, ендокардит (подозиран), гастроентерит, хепатит В, херпес зостер, рани на подбедриците, инфекции на устната кухина, остеомиелит, отит, перитонит, пневмония, пиелонефрит, сепсис, септичен артрит, синусит, кожна инфекция, кожни рани, инфекция на пикочните пътища, васкулит и ранева инфекция. При 2-годишното активно-контролирано проучване, при което пациентите са лекувани или само с Enbrel, или само с метотрексат, или с Enbrel в комбинация с метотрексат, честотите на сериозните инфекции са сходни между лечебните групи. Въпреки това не може да се изключи, че комбинацията от Enbrel с метотрексат може да е свързана с повишение в честотата на инфекциите.

Няма разлики в честотите на инфекциите между пациентите, лекувани с Enbrel, и тези, лекувани с плацебо за плакатен псориазис в плацебо-контролирани изпитвания с продължителност до 24 седмици. Сериозните инфекции, получени от лекуваните с Enbrel пациенти, включват целулит, гастроентерит, пневмония, холецистит, остеомиелит, гастрит, апендицит, стрептококов фасциит, миозит, септичен шок, дивертикулит и абсцес. При двойнослепите и открити проучвания с псориазисен артрит 1 пациент съобщава за сериозна инфекция (пневмония).

По време на лечението с Enbrel се съобщават сериозни и фатални инфекции. Съобщаваните патогени включват бактерии, микобактерии (включително туберкулоза), вируси и гъби. Някои възникват в рамките на няколко седмици след започване на лечение с Enbrel при пациенти, които имат съпътстващи заболявания (напр. диабет, застойна сърдечна недостатъчност, анамнеза за активни или хронични инфекции) в допълнение към ревматоидния им артрит (вж. точка 4.4). Лечението с Enbrel може да повиши смъртността при пациенти с установен сепсис.

Съобщава се за опортюнистични инфекции във връзка с Enbrel, включително инвазивни гъбични, паразитни (включително протозойни), вирусни (включително *herpes zoster*), бактериални (включително *Listeria* и *Legionella*) и атипични микобактериални инфекции. В група от сборни данни от клинични проучвания общата честота на опортюнистичните инфекции е 0,09% за 15 402-те пациенти, получили Enbrel. Адаптираната спрямо експозицията честота е 0,06 случая на 100 пациентогодини. От постмаркетинговия опит приблизително половината от всички съобщени случаи на опортюнистични инфекции в света са инвазивни гъбични инфекции. Най-често съобщаваните инвазивни гъбични инфекции са били причинени от *Candida*, *Pneumocystis*, *Aspergillus* и *Histoplasma*. Инвазивни гъбични инфекции са причината за повече от половината от

смъртните случаи сред пациентите, развили опортюнистични инфекции. Мнозинството от съобщенията за смъртен изход са при пациенти с пневмония, причинена от *Pneumocystis*, неуточнени системни гъбични инфекции и аспергилоза (вж. точка 4.4).

Автоантитела

В различни моменти от време са изследвани за автоантитела серумни проби от възрастни пациенти. От пациентите с ревматоиден артрит, изследвани за антинуклеарни антитела (ANA), процентът на пациентите, които са позитивни за нови ANA ($\geq 1:40$), е по-висок при пациентите, лекувани с Enbrel (11%) отколкото при получаващите плацебо пациенти (5%). Процентът на пациентите, които са позитивни за нови анти-двойноверижна ДНК антитела е също по-висок при радиоимунологично определяне (15% от пациентите, лекувани с Enbrel, в сравнение с 4% от получаващите плацебо пациенти) и при определяне с *Crithidia luciliae* (3% от пациентите, лекувани с Enbrel, в сравнение с нито един от получаващите плацебо пациенти). Процентът пациенти, лекувани с Enbrel, които развиват анти-кардиолипинови антитела, е повишен по сходен начин в сравнение с пациентите, получаващи плацебо. Влиянието на дългосрочното лечение с Enbrel върху развитието на автоимунни заболявания не е известно.

Има редки съобщения за пациенти, включително пациенти положителни за ревматоиден фактор, които развиват други автоантитела заедно с лупус-подобен синдром или обриви, които са съвместими с подострия кожен лупус или дискоидния лупус по клинична картина и от биопсия.

Панцитопения и апластична анемия

Има постмаркетингови съобщения за панцитопения и апластична анемия, някои от които с фатален изход (вж. точка 4.4).

Интерстициална белодробна болест

В контролираните клинични проучвания на етанерцепт при всички показания, честотата (процент на възникване) на интерстициална белодробна болест при пациентите, получаващи етанерцепт без съпътстващ метотрексат, е 0,06% (честота „редки“). В контролираните клинични проучвания, при които се допуска едновременно лечение с етанерцепт и метотрексат, честотата (процент на възникване) на интерстициална белодробна болест е 0,47% (честота „нечести“). Има постмаркетингови съобщения за интерстициална белодробна болест (включително пневмонит и пулмонална фиброза), понякога с фатален изход.

Съпътстващо лечение с анакинра

При проучвания, когато възрастни пациенти получават съпътстващо лечение с Enbrel плюс анакинра, се наблюдава по-висока честота на сериозните инфекции в сравнение с Enbrel самостоятелно и 2% от пациентите (3/139) развиват неутропения (абсолютен брой неутрофили $< 1000/\text{mm}^3$). Докато е с неутропения един пациент развива целулит, който отшумява след хоспитализирането (вж. точки 4.4 и 4.5).

Повишени чернодробни ензими

В двойнослепите периоди на контролираните клинични проучвания на етанерцепт при всички показания, честотата (процент на възникване) на нежелани събития „повишени чернодробни ензими“ при пациентите, получаващи етанерцепт без съпътстващ метотрексат, е 0,54% (честота „нечести“). В двойнослепите периоди на контролираните клинични проучвания, при които се допуска едновременно лечение с етанерцепт и метотрексат, честотата (процент на възникване) на нежелани събития „повишени чернодробни ензими“ е 4,18% (честота „чести“).

Автоимунен хепатит

В контролираните клинични проучвания на етанерцепт при всички показания, честотата (процент на възникване) на автоимунен хепатит при пациентите, получаващи етанерцепт без съпътстващ метотрексат, е 0,02% (честота „редки“). В контролираните клинични проучвания, при които се допуска едновременно лечение с етанерцепт и метотрексат, честотата (процент на възникване) на автоимунен хепатит е 0,24% (честота „нечести“).

Педиатрична популация

Вижте Обобщение на профила на безопасност по-горе

Съобщаване на подозирани нежелани реакции

Съобщаването на подозирани нежелани реакции след разрешаване за употреба на лекарствения продукт е важно. Това позволява да продължи наблюдението на съотношението полза/риск за лекарствения продукт. От медицинските специалисти се изисква да съобщават всяка подозирана нежелана реакция чрез национална система за съобщаване, посочена в [Приложение V](#).

4.9 Предозиране

Не се наблюдава никаква ограничаваща дозата токсичност по време на клиничните проучвания на пациенти с ревматоиден артрит. Най-високото оценявано дозово ниво е интравенозна натоварваща доза от 32 mg/m², последвана от подкожни дози от 16 mg/m², прилагани два пъти седмично. Един пациент с ревматоиден артрит по грешка си е прилагал сам 62 mg Enbrel подкожно два пъти седмично за 3 седмици без да получи нежелани ефекти. Няма известен антидот за Enbrel.

5. ФАРМАКОЛОГИЧНИ СВОЙСТВА

5.1 Фармакодинамични свойства

Фармакотерапевтична група: Имуносупресори, инхибитори на тумор-некротизиращия фактор алфа (TNF- α), *ATC код*: L04AB01

Тумор-некротизиращият фактор (TNF) е доминиращ цитокин във възпалителния процес на ревматоидния артрит. Повишени нива на TNF се откриват също в синовиалната течност и псориатичните плаки на пациенти с псориатичен артрит и в серума и синовиалната тъкан на пациенти с анкилозиращ спондилит. При плакатен псориазис инфилтрацията от клетките на възпалението, включително Т-клетки, води до повишени нива на TNF в псориатичните лезии в сравнение с нивата в незасегнатата кожа. Етанерцепт е конкурентен инхибитор на свързването на TNF към неговите рецептори на повърхността на клетките и така инхибира биологичната активност на TNF. TNF и лимфотоксин са проинфламаторни цитокини, които се свързват с два отделни рецептора на клетъчната повърхност: 55-килодалтоновия (p55) и 75-килодалтоновия (p75) рецептори за тумор-некротизиращия фактор (TNFR). И двата TNFR в естествени условия съществуват като мембранносвързани и разтворими форми. Счита се, че разтворимите TNFR регулират биологичната активност на TNF.

TNF и лимфотоксин съществуват предимно като хомотримери, като биологичната им активност зависи от кръстосаното свързване на TNFR на клетъчната повърхност. Димерните разтворими рецептори като етанерцепт притежават по-висок афинитет за TNF от мономерните рецептори и са значително по-мощни конкурентни инхибитори на свързването на TNF към клетъчните му рецептори. Освен това използването на Fc района на имуноглобулините като фузионен елемент в конструкцията на димерен рецептор дава по-дълъг серумен полуживот.

Механизъм на действие

По-голяма част от патологичните състояния на ставите при ревматоиден артрит и анкилозиращ спондилит и на кожата при плакатен псориазис се медиатират от проинфламаторни молекули, които са свързани в мрежа, контролирана от TNF. Смята се, че механизмът на действие на етанерцепт е неговото конкурентно инхибиране на свързването на TNF към TNFR от клетъчната повърхност, което предотвратява медираните от TNF клетъчни отговори, като прави TNF биологично неактивен. Етанерцепт може също да модулира биологичните отговори, контролирани от допълнителни молекули по-надолу в сигналния път (напр. цитокини, адхезионни молекули или протеинази), които се индуцират или регулират от TNF.

Клинична ефикасност и безопасност

Тази част представя данни от три проучвания при ювенилен идиопатичен артрит, едно проучване при педиатрични пациенти с плакетен псориазис, четири проучвания при възрастни с ревматоиден артрит и четири проучвания при възрастни с плакетен псориазис.

Педиатрична популация

Педиатрични пациенти с ювенилен идиопатичен артрит

Безопасността и ефикасността на Enbrel са оценени при едно проучване от две части при 69 деца с протичащ като полиартикуларен ювенилен идиопатичен артрит, които имат различно по вид начало на ювенилния идиопатичен артрит (полиартрит, олигоартрит, системна форма). Набрани са пациенти на възраст от 4 до 17 години с умерена до тежка активност на протичащия като полиартикуларен ювенилен идиопатичен артрит, които са рефрактерни или с непоносимост към метотрексат. Пациентите остават на постоянна доза от едно нестероидно противовоспалително средство и/или преднизон ($< 0,2 \text{ mg/kg/ден}$ или максимум 10 mg). При част 1 всички пациенти получават $0,4 \text{ mg/kg}$ (максимум 25 mg на доза) Enbrel подкожно два пъти седмично. При част 2 пациентите с клиничен отговор на 90. Ден са рандомизирани да останат на Enbrel или да получават плацебо за четири месеца и се оценяват за пристъп на заболяването. Отговорите са измерени чрез ACR Pedi 30, определена като $\geq 30\%$ подобрение в поне три от шест и $\geq 30\%$ влошаване в не повече от един от шест основни критерия на JRA, включително брой на засегнатите стави, ограничение на движението, общи оценки на лекаря и пациента/родителя, функционална оценка и скорост на утаяване на еритроцитите (СУЕ). Пристъп на заболяването се дефинира като $\geq 30\%$ влошаване на три от шест основни критерия на JRA и $\geq 30\%$ подобрение на не повече от един от шестте основни критерия на JRA и минимум две засегнати стави.

При част 1 от проучването 51 от 69 (74%) пациенти показват клиничен отговор и влизат в част 2. При част 2, 6 от 25 (24%) пациенти, оставащи на Enbrel, получават пристъп на заболяването в сравнение с 20 от 26 (77%) пациенти, получаващи плацебо ($p=0,007$). От началото на част 2 средното време до пристъпа е ≥ 116 дни за пациентите, които получават Enbrel, и 28 дни за пациентите, които получават плацебо. Някои от пациентите, които показват клиничен отговор на 90. Ден и влизат в част 2 на проучването, като остават на Enbrel, продължават да се подобряват от 3-я месец до 7-я месец, докато тези, получаващи плацебо, не се подобряват.

При едно открито продължение на проучването, 58 педиатрични пациенти от гореописаното проучване (на възраст 4 и повече години към момента на включване), продължават да получават Enbrel в продължение на до 10 години. Честотите на сериозните нежелани реакции и сериозните инфекции не са се повишили при продължителна експозиция.

Дългосрочната безопасност на монотерапията с Enbrel ($n=103$), Enbrel плюс метотрексат ($n=294$) или монотерапията с метотрексат ($n=197$) е оценена в продължение на до 3 години в регистър, включващ 594 деца с ювенилен идиопатичен полиартрит на възраст от 2 до 18 години, 39 от които са на възраст от 2 до 3 години. Като цяло, инфекции са по-често съобщавани при пациенти, лекувани с етанерцепт в сравнение само с метотрексат самостоятелно (3,8 спрямо 2%) и инфекциите, свързани с употребата на етанерцепт са от по-тежко естество.

В друго открито проучване с едно рамо ($n=127$), 60 пациенти с разширен олигоартрит (РО) (15 пациенти на възраст от 2 до 4 години, 23 пациенти на възраст от 5 до 11 години и 22 пациенти на възраст от 12 до 17 години), 38 пациенти с ентезит-свързан артрит (от 12 до 17 години) и 29 пациенти с псориазис (от 12 до 17 години), са лекувани с Enbrel с доза от $0,8 \text{ mg/kg}$ (до максимум 50 mg на доза), прилагана веднъж седмично в продължение на 12 седмици. Във всеки от подтиповете ЮИА, повечето пациенти отговарят на ACR Pedi 30 критериите и показват клинично подобрение във вторичните крайни точки като брой на болезнените стави и общата оценка на лекаря. Профилът на безопасност съответства на наблюдавания в другите проучвания при ЮИА.

От 127 пациенти в основното проучване 109 участват в открито продължение на проучването и са проследени за допълнителни 8 години за общо до 10 години. В края на продължението на проучването 84/109 (77%) пациенти завършват проучването; 27 (25%), докато активно приемат Enbrel, 7 (6%) са оттеглени от лечението поради леко/неактивно заболяване; 5 (5%) започват отново Enbrel след по-ранно оттегляне от лечението; а 45 (41%) спират Enbrel (но остават под наблюдение); 25/109 (23%) пациенти прекратяват окончателно участието си в проучването. Постигнатите подобрения на клиничния статус в основното проучване по принцип се поддържат за всички крайни точки за ефикасност по време на целия период на проследяване. Пациентите, активно приемащи Enbrel, имат възможност да се включат в незадължителен период на оттегляне-повторно лечение, след като се включат в продължението на проучването въз основа на изследователската оценка на клиничния отговор. 30 пациенти влизат в периода на оттегляне. При 17 пациенти се съобщава за обостряне (дефинирано като $\geq 30\%$ влошаване на най-малко 3 от 6 ACR Pedi компонента с $\geq 30\%$ подобрение на не повече от 1 от оставащите 6 компонента и най-малко 2 активни стави); медианата на времето до обостряне след оттегляне на Enbrel е 190 дни. 13 пациенти са лекувани отново и медианата на времето до повторно лечение след оттегляне е изчислена на 274 дни. Поради малкия брой данни тези резултати трябва да се интерпретират с повишено внимание.

Профилът на безопасност съответства на наблюдавания в основното проучване.

Не са извършвани проучвания при пациенти с ювенилен идиопатичен артрит за оценка на ефектите на продължената терапия с Enbrel при пациенти, които не отговарят в рамките на 3 месеца след започване на лечение с Enbrel. В допълнение не са извършвани проучвания за оценка на ефектите от намаляване на препоръчителната доза Enbrel след дългосрочна употреба при пациенти с ювенилен идиопатичен артрит.

Педиатрични пациенти с плакатен псориазис

Ефикасността на Enbrel е оценена в едно рандомизирано, двойносляпо, плацебо-контролирано проучване при 211 педиатрични пациенти на възраст от 4 до 17 години с умерен до тежък плакатен псориазис (дефиниран чрез sPGA скор ≥ 3 , включващ $\geq 10\%$ от BSA, и PASI ≥ 12). Включените пациенти са с анамнеза за получена фототерапия или системна терапия или са неадекватно контролирани с локална терапия.

Пациентите получават Enbrel 0,8 mg/kg (до 50 mg) или плацебо веднъж седмично за 12 седмици. На 12-ата седмица повече пациенти, рандомизирани на Enbrel, имат положителен отговор за ефикасност (напр., PASI 75), отколкото рандомизираните на плацебо.

Резултати при плакатен псориазис в детска възраст за 12 седмици

	Enbrel	
	0,8 mg/kg веднъж седмично (N = 106)	Плацебо (N = 105)
PASI 75, n (%)	60 (57%) ^a	12 (11%)
PASI 50, n (%)	79 (75%) ^a	24 (23%)
sPGA “чисто” или “минимално”, n (%)	56 (53%) ^a	14 (13%)

Съкращение: sPGA-static Physician Global Assessment

a. $p < 0,0001$ в сравнение с плацебо

След 12-седмичния период на двойносляпо лечение всички пациенти получават Enbrel 0,8 mg/kg (до 50 mg) веднъж седмично допълнително за още 24 седмици. Отговорите, наблюдавани в открития период, са подобни на наблюдаваните в двойнослепия период.

По време на период на рандомизирано отнемане значително повече пациенти, повторно рандомизирани на плацебо, претърпяват рецидив на заболяването (загуба на PASI 75 отговора) в сравнение с пациенти, повторно рандомизирани на Enbrel. При продължаване на терапията отговорите се запазват до максимум 48 седмици.

Дългосрочната безопасност и ефективност на Enbrel 0,8 mg/kg (до 50 mg) веднъж седмично са оценени в отворено разширено проучване със 181 педиатрични пациенти с плакетен псориазис в продължение на 2 години след 48-та седмица, дискутирана по-горе. Дългосрочният опит с Enbrel обикновено е сравним с оригиналното 48-седмично проучване и не предоставя нови данни за безопасност.

Възрастни пациенти с ревматоиден артрит

Ефикасността на Enbrel е оценена в едно рандомизирано, двойносляпо, плацебо-контролирано проучване. Проучването оценява 234 възрастни пациенти с активен ревматоиден артрит, които са имали неуспешно лечение с поне едно, но не повече от четири от модифициращите заболяването антиревматоидни средства (МБАРС). Прилагани са дози от 10 mg или 25 mg Enbrel или плацебо подкожно два пъти седмично в продължение на 6 последователни месеца. Резултатите от това контролирано проучване се изразяват в процентно подобрене на ревматоидния артрит, като се използват критериите за отговор на Американския колеж по ревматология (American College of Rheumatology) (ACR).

Отговорите ACR 20 и 50 са по-високи при пациентите, лекувани с Enbrel, на 3-я и 6-я месец, отколкото при пациентите, получавали плацебо (ACR 20: Enbrel 62% и 59%, плацебо 23% и 11% съответно на 3-я и 6-я месец; ACR 50: Enbrel 41% и 40%, плацебо 8% и 5% съответно на 3-я и 6-я месец; $p < 0,01$ Enbrel спрямо плацебо във всички времеви моменти както за ACR 20, така и ACR 50 отговора).

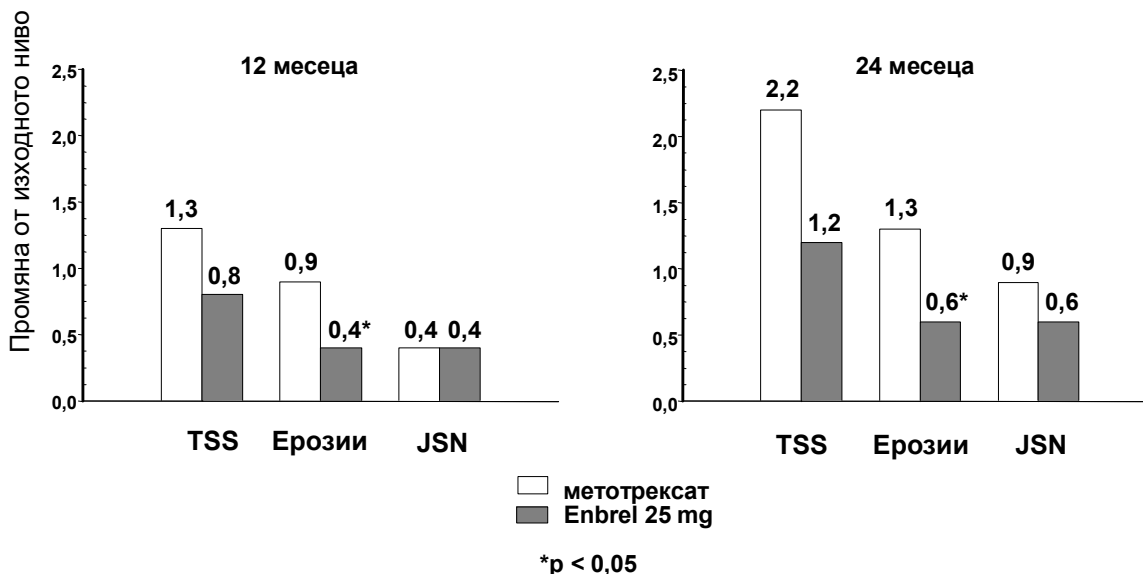
Приблизително 15% от лицата, които получават Enbrel, достигат ACR 70 отговор на 3-я и 6-я месец към по-малко от 5% от лицата в рамото на плацебо. Измежду пациентите, получаващи Enbrel, клиничните отговори обикновено се наблюдават в рамките на 1 до 2 седмици след започване на терапията и почти винаги възникват до 3-я месец. Наблюдава се дозов отговор. Резултатите с 10 mg са междинни между плацебо и 25 mg. Enbrel е значимо по-добър от плацебо по всички компоненти на критериите на ACR, както и по другите мерки за активност на заболяването при ревматоидния артрит, които не са включени в критериите за отговор на ACR като сутрешната скованост. Въпросникът за оценка на здравето (Health Assessment Questionnaire) (HAQ), който включва инвалидност, виталност, психично здраве, общо здравословно състояние и подразделите на свързаното с артрит здравословно състояние, е прилаган на всеки 3 месеца по време на проучването. Всички подраздели на HAQ са подобрили при пациентите, лекувани с Enbrel, в сравнение с контролите на 3-я и 6-я месец.

След спиране на Enbrel симптомите на артрит обикновено се възобновяват в рамките на един месец. Въз основа на резултатите от откритите проучвания възобновяването на лечението с Enbrel след спирането му за максимум 24 месеца води до същите по величина отговори, както при пациентите, които получават Enbrel без прекъсване на терапията. Продължителни трайни отговори се наблюдават за максимум 10 години в откритите разширени проучвания, когато пациентите са получавали Enbrel без прекъсване.

Ефикасността на Enbrel е сравнена с метотрексат при едно рандомизирано, активно-контролирано проучване със заслепени рентгенографски оценки като първична крайна точка при 632 възрастни пациенти с активен ревматоиден артрит (< 3 години давност), които никога не са получавали лечение с метотрексат. Прилагани са дози от 10 mg или 25 mg Enbrel подкожно два пъти седмично за максимум 24 месеца. Дозите метотрексат са увеличавани от 7,5 mg/седмица до максимум 20 mg/седмица през първите 8 седмици от проучването и са прилагани в продължение на 24 месеца. Клинично подобрене, включително начало на действието в рамките на 2 седмици, с Enbrel 25 mg е подобно на наблюдаваното при предхождащите проучвания и е поддържано за 24 месеца. На изходното ниво пациентите имат умерена степен на инвалидност със средни HAQ скорове от 1,4 до 1,5. Лечението с Enbrel 25 mg води до значително подобрене на 12-я месец, като около 44% от пациентите постигат нормален HAQ скор (по-малко от 0,5). Тази полза се поддържа до 2-та година от това проучване.

При това проучване структурното увреждане на ставите е оценено рентгенографски и се изразява като промяна в общия скор (Total Sharp Score, TSS) и неговите компоненти, скората за ерозиите и скората за стесняване на ставната цепка (Joint Space Narrowing, JSN). Рентгенографските снимки на ръката/китката и ходилото са разчитани на изходното ниво и на 6-я, 12-я и 24-я месец. Дозата от 10 mg Enbrel има съответно по-слаб ефект върху структурното увреждане отколкото дозата от 25 mg. Enbrel 25 mg има значимо превъзходство спрямо метотрексат за скоростите за ерозиите както на 12-я, така и на 24-я месец. Разликите в TSS и JSN не са статистически значими между метотрексат и Enbrel 25 mg. Резултатите са показани на фигурата по-долу.

Рентгенографска прогресия: сравнение на Enbrel спрямо метотрексат при пациенти с РА с давност < 3 години



При едно друго активно-контролирано, двойносляпо, рандомизирано проучване са сравнени клиничната ефикасност, безопасността и рентгенографската прогресия при пациенти с РА, лекувани само с Enbrel (25 mg два пъти седмично), само с метотрексат (7,5 до 20 mg седмично, медиана на дозата 20 mg) и на комбинация от Enbrel и метотрексат, започнати едновременно, при 682 възрастни пациенти с активен ревматоиден артрит с давност от 6 месеца до 20 години (медиана 5 години), които са имали по-лош от задоволителния отговор към поне 1 модифициращо болестта антиревматично средство (МБАРС) с изключение на метотрексат.

Пациентите в терапевтичната група на Enbrel в комбинация с метотрексат имат значимо по-големи ACR 20, ACR 50, ACR 70 отговори и подобрене на скоростите DAS и HAQ както на 24-та, така и на 52-та седмица от пациентите в която и да е от групите на самостоятелна терапия (резултатите са показани в таблицата по-долу). След 24 месеца са наблюдавани също значими предимства за Enbrel в комбинация с метотрексат в сравнение с монотерапията с Enbrel и монотерапията с метотрексат.

Резултати за клинична ефикасност на 12-я месец: сравнение на Enbrel спрямо метотрексат спрямо Enbrel в комбинация с метотрексат при пациенти с РА с давност от 6 месеца до 20 години

Крайна точка	Метотрексат (n = 228)	Enbrel (n = 223)	Enbrel + Метотрексат (n = 231)
ACR Отговори^a			
ACR 20	58,8%	65,5%	74,5% †,φ
ACR 50	36,4%	43,0%	63,2% †,φ
ACR 70	16,7%	22,0%	39,8% †,φ
DAS			
Изходен скор ^b	5,5	5,7	5,5
Скор на седмица 52 ^b	3,0	3,0	2,3 ^{†,φ}
Ремисия ^c	14%	18%	37% ^{†,φ}
HAQ			
Изходно ниво	1,7	1,7	1,8
Седмица 52	1,1	1,0	0,8 ^{†,φ}

a: Пациентите, които не завършват 12 месеца в проучването, се приемат за не-респондери.

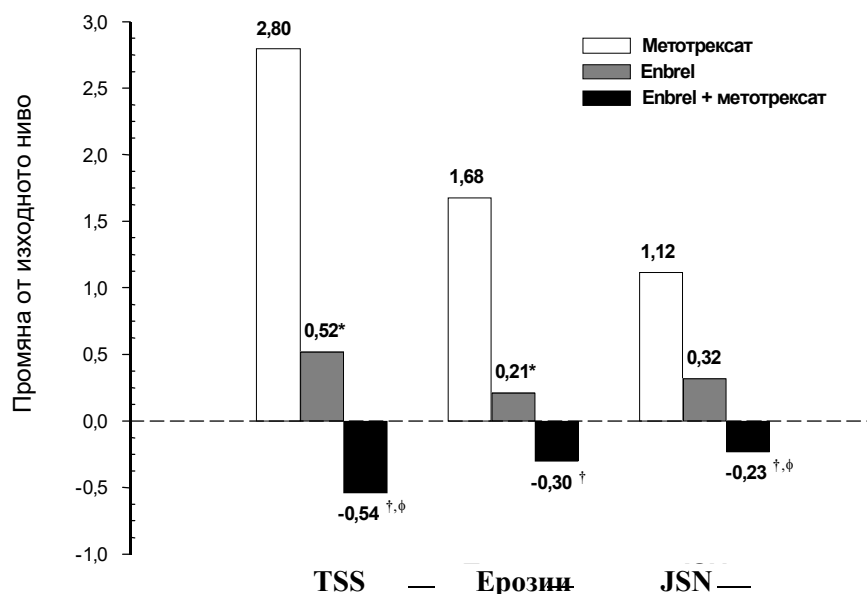
b: Стойностите за Скор за активност на заболяването (DAS) са средни.

c: Ремисията се дефинира като DAS < 1,6

Чифтово сравнение на р-стойности: † = p < 0,05 за сравненията на Enbrel + метотрексат спрямо метотрексат и φ = p < 0,05 за сравненията на Enbrel + метотрексат спрямо Enbrel

Рентгенографската прогресия след 12 месеца е значимо по-малка в групата на Enbrel отколкото в групата на метотрексат, докато комбинацията е значимо по-добра от който и да е вид монотерапия при забавяне на рентгенографската прогресия (вж. фигурата по-долу).

Рентгенографска прогресия: сравнение на Enbrel спрямо метотрексат спрямо Enbrel в комбинация с метотрексат при пациенти с РА с давност от 6 месеца до 20 години (резултати на 12-я месец)



Чифтово сравнение на р-стойности: * = p < 0,05 за сравнения на Enbrel спрямо метотрексат, † = p < 0,05 за сравнения на Enbrel + метотрексат спрямо метотрексат, и φ = p < 0,05 за сравнения на Enbrel + метотрексат спрямо Enbrel

Значими предимства за Enbrel в комбинация с метотрексат в сравнение с монотерапията с Enbrel и монотерапията с метотрексат се наблюдават също след 24 месеца. По подобен начин значимите предимства за монотерапията с Enbrel в сравнение с монотерапията с метотрексат също се наблюдават след 24 месеца.

При един анализ, при който всички отпаднали от проучването пациенти по каквато и да е причина се разглеждат като имащи прогресия, процентът на пациентите без прогресия (промяна в TSS $\leq 0,5$) на 24-я месец е по-висок в групата на Enbrel в комбинация с метотрексат в сравнение с групите само на Enbrel и само на метотрексат (съответно 62%, 50% и 36%; $p < 0,05$). Разликата между Enbrel самостоятелно и метотрексат самостоятелно също е значима ($p < 0,05$). Измежду пациентите, които завършват пълни 24 месеца на терапия при проучването, честотите на липса на прогресия са съответно 78%, 70% и 61%.

Безопасността и ефикасността на 50 mg Enbrel (две подкожни инжекции от 25 mg), прилаган веднъж седмично, са оценени при едно двойносляпо, плацебо-контролирано проучване при 420 пациенти с активен РА. При това проучване 53 пациенти получават плацебо, 214 пациенти получават 50 mg Enbrel веднъж седмично, а 153 пациенти получават 25 mg Enbrel два пъти седмично. Профилите на безопасност и ефикасност на двата вида лечебни схеми с Enbrel са сравними на 8-та седмица по ефектите си върху признаците и симптомите на РА. Данните на 16-та седмица не показват сравнимост (не по-малка ефективност) между двете схеми.

Възрастни пациенти с плакатен псориазис

Enbrel се препоръчва за употреба при пациенти, както е дефинирано в точка 4.1. Пациентите, които „не успяват да отговорят” в таргетната група, са дефинирани чрез недостатъчен отговор (PASI < 50 или PGA по-слаб от добър) или влошаване на заболяването по време на лечението, и които са получавали адекватна доза за достатъчно дълго време, за да се оцени отговора с поне една от трите налични основни видове системна терапия.

Ефикасността на Enbrel спрямо другите видове системна терапия при пациентите с умерено тежък до тежък псориазис (отговарящи на други видове системна терапия) не е оценявана при проучвания директно сравняващи Enbrel с други видове системна терапия. Вместо това безопасността и ефикасността на Enbrel са оценени при четири рандомизирани, двойнослепи, плацебо-контролирани проучвания. Първичната крайна точка за ефикасност и при четирите проучвания е частта от пациентите във всяка лечебна група, които постигат PASI 75 (т.е. поне 75% подобрение на скората от Psoriasis Area and Severity Index от изходното ниво) на 12-ата седмица.

Проучване 1 е фаза 2 проучване при пациенти с активен, но клинично стабилен плакатен псориазис, засягащ $\geq 10\%$ от повърхността на тялото, които са на възраст ≥ 18 години. Сто и дванадесет (112) пациенти са рандомизирани да получават доза от 25 mg Enbrel ($n=57$) или плацебо ($n=55$) два пъти седмично за 24 седмици.

Проучване 2 оценява 652 пациенти с хроничен плакатен псориазис, като използва същите критерии за включване както проучване 1 с добавяне на минимална площ на псориазиса и индекс на тежест (PASI) 10 при скрининга. Enbrel се прилага в дози от 25 mg веднъж седмично, 25 mg два пъти седмично или 50 mg два пъти седмично за 6 последователни месеца. По време на първите 12 седмици от двойнослепия лечебен период пациентите получават плацебо или една от горните три дози Enbrel. След 12 седмици лечение пациентите в групата на плацебо започват заслепено лечение с Enbrel (25 mg два пъти седмично), а пациентите в групата на активно лечение продължават до 24-та седмица на дозата, към която първоначално са рандомизирани.

Проучване 3 оценява 583 пациенти и има същите критерии за включване както проучване 2. Пациентите в това проучване получават доза от 25 mg или 50 mg Enbrel или плацебо два пъти седмично за 12 седмици и след това всички пациенти получават открито лечение с 25 mg Enbrel два пъти седмично за допълнителни 24 седмици.

Проучване 4 оценява 142 пациенти и има същите критерии за включване като проучвания 2 и 3. Пациентите в това проучване получават доза от 50 mg Enbrel или плацебо веднъж седмично за 12 седмици и след това всички пациенти получават открито лечение с 50 mg Enbrel веднъж седмично за допълнителни 12 седмици.

При проучване 1 в групата на лечение с Enbrel значимо по-голяма част от пациентите са с PASI 75 отговор на 12-та седмица (30%) в сравнение с групата, получаваща плацебо (2%) ($p < 0,0001$). На 24-та седмица 56% от пациентите в групата, лекувана с Enbrel, са постигнали PASI 75 в сравнение с 5% от получаващите плацебо пациенти. Основните резултати от проучвания 2, 3 и 4 са показани по-долу.

Отговори на пациентите с псориазис при проучвания 2, 3 и 4

Отгово р (%)	Проучване 2				Проучване 3			Проучване 4			
	Плацебо n = 166 сед. 12	-----Enbrel-----				Плацебо n = 193 сед. 12	-----Enbrel-----		Плацебо n = 46 сед. 12	-----Enbrel-----	
		25 mg ДПС n = 162 сед. 12	50 mg ДПС n = 162 сед. 24 ^a	25 mg ДПС n = 196 сед. 12	50 mg ДПС n = 196 сед. 12		50 mg BC n = 96 сед. 12	50 mg BC n = 90 сед. 24 ^a			
PASI 50	14	58*	70	74*	77	9	64*	77*	9	69*	83
PASI 75	4	34*	44	49*	59	3	34*	49*	2	38*	71
DSGA ^b , чист или почти чист	5	34*	39	49*	55	4	39*	57*	4	39*	64

* $p \leq 0,0001$ в сравнение с плацебо

a. Не са правени статистически сравнения с плацебо на 24-ата седмица при проучвания 2 и 4, тъй като изходната група на плацебо започва да получава Enbrel 25 mg ДПС или 50 mg веднъж седмично от 13-ата седмица до 24-ата седмица.

b. Dermatologist Static Global Assessment. Чист или почти чист се дефинира като 0 или 1 по скалата от 0 до 5.

Измежду пациентите с плакетен псориазис, които получават Enbrel, значими отговори, в сравнение с плацебо, са видими по време на първата визита (2 седмици) и се поддържат през 24-те седмици от терапията.

Проучване 2 има период на отнемане на лекарството, по време на който пациентите, достигали подобрене на PASI от най-малко 50% на 24-та седмица, спират лечението. Пациентите са наблюдавани без лечение за поява на ребаунд ефект ($PASI \geq 150\%$ от изходния) и за времето на рецидива (дефиниран като загуба на поне половината от постигнатото подобрене между изходното ниво и 24-та седмица). По време на периода на отнемане симптомите на псориазиса постепенно се появяват отново с медиана на времето до рецидива на заболяването от 3 месеца. Не се наблюдават ребаунд пристъп на заболяването и свързани с псориазиса сериозни нежелани реакции. Има известни доказателства в подкрепа на ползата от повторно лечение с Enbrel при пациенти, отговарящи първоначално на лечението.

При проучване 3 повечето пациенти (77%), които първоначално са рандомизирани на 50 mg два пъти седмично и са имали повишаване на дозата Enbrel на 12-та седмица до 25 mg два пъти седмично, поддържат своя PASI 75 отговор до 36-та седмица. За пациентите, които получават 25 mg два пъти седмично по време на проучването, PASI 75 отговорът продължава да се подобрява между седмици 12 и 36.

При проучване 4 в групата на лечение с Enbrel по-голям дял от пациентите са с PASI 75 в седмица 12 (38%) в сравнение с групата, получаваща плацебо (2%) ($p < 0,0001$). За пациентите, получавали 50 mg веднъж седмично през цялото проучване, отговорите за ефикасност продължават да се подобряват, като 71% постигат PASI 75 на 24-ата седмица.

В продължителни (до 34 месеца) открити проучвания, при които Enbrel се прилага без прекъсване, клиничните отговори се запазват и безопасността е сравнима с по-краткосрочните проучвания.

Анализът на данните от клиничните проучвания не разкрива никакви болестни характеристики на изходно ниво, които биха помогнали на лекарите в избора на най-подходящия вариант на прилагане (с прекъсване или без прекъсване). Следователно изборът на лечение със или без прекъсване трябва да се базира на преценката на лекаря и нуждите на отделния пациент.

Антитела срещу Enbrel

Открити са антитела срещу етанерцепт в серума на някои пациенти, лекувани с етанерцепт. Всички антитела не са неутрализиращи и по правило са преходни. По всяка вероятност няма връзка между развитието на антитела и клиничния отговор или нежеланите реакции.

При пациенти, лекувани с одобрени дози етанерцепт в клинични проучвания с продължителност до 12 месеца, кумулативният процент на антителата срещу етанерцепт е приблизително 6% от пациентите с ревматоиден артрит, 7,5% от пациентите с псориазис, 2% от пациентите с анкилозиращ спондилит, 7% от пациентите с псориазис, 9,7% от лицата с псориазис в детска възраст и 4,8% от пациентите с ювенилен идопатичен артрит.

Частта на пациентите, които развиват антитела срещу етанерцепт при по-продължителни проучвания (до 3,5 години), се увеличава с времето, в съответствие с очакванията. Поради преходния им характер обаче, честотата на антителата, открити във всяка точка за оценка, обикновено е под 7% при пациенти с ревматоиден артрит и при пациенти с псориазис.

В едно дългосрочно проучване при псориазис, в което пациентите получават 50 mg два пъти седмично в продължение на 96 седмици, честотата на антителата, наблюдавани във всяка точка за оценка, е приблизително 9%.

5.2 Фармакокинетични свойства

Стойностите на етанерцепт в серума са определяни чрез метода Ензимно-свързан имуносорбентен тест (ELISA), който може да открива реагиращите с ELISA продукти на разпад, както и изходното съединение.

Специални популации

Бъбречно увреждане

Въпреки че има елиминиране на рентгеноактивността в урината след прилагане на рентгеномаркиран етанерцепт на пациенти и доброволци, не се наблюдават повишени концентрации на етанерцепт при пациенти с остра бъбречна недостатъчност. Наличието на бъбречно увреждане не трябва да налага промяна в дозировката.

Чернодробно увреждане

Не се наблюдават повишени концентрации на етанерцепт при пациенти с остра чернодробна недостатъчност. Наличието на чернодробно увреждане не трябва да налага промяна в дозировката.

Педиатрична популация

Педиатрични пациенти с ювенилен идиопатичен артрит

При едно проучване при протичащ като полиартикуларен ювенилен идиопатичен артрит с Enbrel на 69 пациенти (на възраст от 4 до 17 години) са прилагани 0,4 mg Enbrel/kg два пъти седмично за три месеца. Профилите на серумните концентрации са сходни с тези, наблюдавани при възрастни пациенти с ревматоиден артрит. Най-малките деца (4-годишна възраст) имат понижен клирънс (повишен клирънс, при преизчисляване спрямо теглото) в сравнение с по-големите деца (12-годишна възраст) и възрастни. Симулация на прилагането предполага, че докато по-големите деца (10-17-годишна възраст) ще имат серумни нива, близки до тези, наблюдавани при възрастни, то по-малките деца ще имат явно по-ниски нива.

Педиатрични пациенти с плакатен псориазис

На пациенти с плакатен псориазис в детска възраст (на възраст от 4 до 17 години) се прилага 0,8 mg/kg (до максимална доза от 50 mg седмично) етанерцепт веднъж седмично за максимум 48 седмици. Средните серумни най-ниски концентрации при стационарно състояние са в диапазона от 1,6 до 2,1 mcg/ml на 12-ата, 24-тата и 48-ата седмица. Тези средни концентрации при пациенти с плакатен псориазис в детска възраст са подобни на концентрациите, наблюдавани при пациенти с ювенилен идиопатичен артрит (лекувани с 0,4 mg/kg етанерцепт два пъти седмично до максимална доза от 50 mg седмично). Тези средни концентрации са подобни на наблюдаваните при възрастни пациенти с плакатен псориазис, лекувани с 25 mg етанерцепт два пъти седмично.

Възрастни

Абсорбция

Етанерцепт се абсорбира бавно от мястото на подкожната инжекция, като достига максимална концентрация приблизително 48 часа след еднократна доза. Абсолютната бионаличност е 76%. При двукратно седмично прилагане се очаква стационарните концентрации да са приблизително два пъти над наблюдаваните след единични дози. След еднократна подкожна доза от 25 mg Enbrel средната максимална серумна концентрация, наблюдавана при здрави доброволци, е $1,65 \pm 0,66 \mu\text{g/ml}$ и площта под кривата е $235 \pm 96,6 \mu\text{g}\cdot\text{hr/ml}$. Профилите на средните серумни концентрации в стационарно състояние при лекувани пациенти с РА са C_{max} 2,4 mg/l, спрямо 2,6 mg/l, C_{min} 1,2 mg/l, спрямо 1,4 mg/l и парциална AUC 297 mgh/lq спрямо 316 mgh/lq съответно за 50 mg Enbrel веднъж седмично (n=21)q спрямо 25 mg Enbrel два пъти седмично (n=16). При едно открито кръстосано проучване с еднократна доза и два вида лечение при здрави доброволциq етанерцепт, прилаган като еднократна инжекция от 50 mg/ml, се оказва биоеквивалентен на две едновременно приложени инжекции по 25 mg/ml.

При един популационен фармакокинетичен анализ при пациенти с анкилозиращ спондилит AUC на етанерцепт в стационарно състояние са съответно $466 \mu\text{g}\cdot\text{hr/ml}$ и $474 \mu\text{g}\cdot\text{hr/ml}$ за 50 mg Enbrel веднъж седмично (N = 154) и 25 mg два пъти седмично (N = 148).

Разпределение

Необходима е биекспоненциална крива, за да се опише кривата на концентрацията на етанерцепт във времето. Централният обем на разпределение на етанерцепт е 7,6 l, докато обемът на разпределение в стационарно състояние е 10,4 l.

Елиминиране

Етанерцепт се очиства бавно от организма. Полуживотът е дълъг, приблизително 70 часа. Клирънсът е приблизително 0,066 l/час при пациентите с ревматоиден артрит, който е малко по-нисък от обема от 0,11 l/час, наблюдаван при здрави доброволци. Освен това фармакокинетиката на Enbrel при пациенти с ревматоиден артрит, анкилозиращ спондилит и плакатен псориазис е сходна.

Липсва явна фармакокинетична разлика между мъже и жени.

Линейност

Пропорционалността на дозата не е оценявана официално, но няма привидно насищане на клирънса в дозовия диапазон.

5.3 Предклинични данни за безопасност

При токсикологичните проучвания с Enbrel не се наблюдава никаква лимитираща дозата токсичност или токсичност към прицелен орган. Счита се, че Enbrel не е генотоксичен според набор от *in vitro* и *in vivo* проучвания. С Enbrel не са провеждани проучвания за карциногенност и стандартни оценки за фертилитет и постнатална токсичност поради развитие на неутрализиращи антитела при гризачи.

Enbrel не води до леталитет или забележими признаци на токсичност при мишки и плъхове след еднократна подкожна доза от 2000 mg/kg или еднократна интравенозна доза от 1000 mg/kg. Enbrel не показва лимитираща дозата токсичност или токсичност към прицелен орган при маймуни *Супомolgus* след подкожно приложение два пъти седмично за 4 или 26 последователни седмици в доза (15 mg/kg), която води до серумни концентрации на лекарството, изчислени въз основа на AUC, които са 27 пъти по-високи от тези, получени при хора при препоръчаната доза от 25 mg.

6. ФАРМАЦЕВТИЧНИ ДАННИ

6.1 Списък на помощните вещества

Прах

Манитол (E421)
Захароза
Трометамол

Разтворител

Вода за инжекции

6.2 Несъвместимости

При липса на проучвания за несъвместимости този лекарствен продукт не трябва да се смесва с други лекарствени продукти.

6.3 Срок на годност

3 години

От микробиологична гледна точка разтвореният лекарствен продукт трябва да се използва веднага. След разтваряне химична и физична стабилност в периода на използване е доказана за 6 часа при температура до 25°C.

6.4 Специални условия на съхранение

Да се съхранява в хладилник (2°C – 8°C). Да не се замразява.

Enbrel може да се съхранява при температура не повече от 25°C за еднократен период до четири

седмици; след това той не трябва да се поставя отново в хладилник. Enbrel трябва да се изхвърли, ако не се използва в рамките на четири седмици след изваждане от хладилника.

За условията на съхранение на реконституирания лекарствен продукт вижте точка 6.3.

6.5 Вид и съдържание на опаковката

Флакони от безцветно стъкло (2 ml, стъкло тип I) с гумени запушалки, алуминиеви обкатки и отчупващи се пластмасови капачета. Enbrel се предлага с предварително напълнени спринцовки, съдържащи вода за инжекции. Спринцовките са от стъкло тип I. Капачката на спринцовката съдържа сух естествен каучук (латекс) (вж. точка 4.4). Картонените опаковки съдържат 4 флакона Enbrel, 4 предварително напълнени спринцовки с вода за инжекции, 4 игли, 4 адаптора за флакон и 8 тампона, напоени със спирт.

6.6 Специални предпазни мерки при изхвърляне и работа

Указания за употреба и работа

Преди употреба Enbrel се разтваря с 1 ml бактериостатична вода за инжекции и се прилага чрез подкожна инжекция. Разтворът трябва да е бистър и безцветен до бледожълт или бледокафяв, без бучици, люспички или частици. Във флакона може да остане известно количество бяла пяна – това е нормално. Enbrel не трябва да се използва, ако целият прах във флакона не се разтвори до 10 минути. В такъв случай започнете отново с друг флакон.

Подробни указания за приготвянето и приложението на разтворения флакон с Enbrel са дадени в листовката, точка 7 „Указания за употреба”.

Неизползваният лекарствен продукт или отпадъчните материали от него трябва да се изхвърлят в съответствие с местните изисквания.

7. ПРИТЕЖАТЕЛ НА РАЗРЕШЕНИЕТО ЗА УПОТРЕБА

Pfizer Europe MA EEIG
Boulevard de la Plaine 17
1050 Bruxelles
Белгия

8. НОМЕР(А) НА РАЗРЕШЕНИЕТО ЗА УПОТРЕБА

EU/1/99/126/022

9. ДАТА НА ПЪРВО РАЗРЕШАВАНЕ/ПОДНОВЯВАНЕ НА РАЗРЕШЕНИЕТО ЗА УПОТРЕБА

Дата на първо разрешаване: 03 февруари 2000 г.

Дата на последно подновяване: 26 ноември 2009 г.

10. ДАТА НА АКТУАЛИЗИРАНЕ НА ТЕКСТА

Подробна информация за този лекарствен продукт е предоставена на уебсайта на Европейската агенция по лекарствата <http://www.ema.europa.eu>.

1. ИМЕ НА ЛЕКАРСТВЕНИЯ ПРОДУКТ

Enbrel 25 mg инжекционен разтвор в патрон за дозиращо устройство

Enbrel 50 mg инжекционен разтвор в патрон за дозиращо устройство

2. КАЧЕСТВЕН И КОЛИЧЕСТВЕН СЪСТАВ

Enbrel 25 mg инжекционен разтвор в патрон за дозиращо устройство

Всеки патрон за дозиращо устройство съдържа 25 mg етанерцепт.

Enbrel 50 mg инжекционен разтвор в патрон за дозиращо устройство

Всеки патрон за дозиращо устройство съдържа 50 mg етанерцепт.

Етанерцепт е рецептор за човешки тумор-некротизиращ фактор, р75 Fc фузионен протеин, получен чрез рекомбинантна ДНК технология в експресираща система от бозайник от яйчник на китайски хамстер (СНО).

За пълния списък на помощните вещества вижте точка 6.1.

3. ЛЕКАРСТВЕНА ФОРМА

Инжекционен разтвор.

Разтворът е бистър и безцветен до бледожълт или бледокафяв.

4. КЛИНИЧНИ ДАННИ

4.1 Терапевтични показания

Ревматоиден артрит

Enbrel в комбинация с метотрексат е показан за лечение на умерено тежък до тежък активен ревматоиден артрит при възрастни, когато отговорът на модифициращи болестта антиревматоидни лекарства, включително метотрексат (освен ако е противопоказан), не е достатъчен.

Enbrel може да се прилага като монотерапия в случай на непоносимост към метотрексат или когато продължителното лечение с метотрексат е неподходящо.

Enbrel е показан също при лечението на тежък, активен и прогресиращ ревматоиден артрит при възрастни, които не са лекувани преди това с метотрексат.

Доказано е, че Enbrel, самостоятелно или в комбинация с метотрексат, понижава скоростта на прогресия на увреждането на ставите, оценено чрез рентгенографско изследване, и че подобрява физическите функции.

Ювенилен идиопатичен артрит

Лечение на полиартрит (с положителен или отрицателен ревматоиден фактор) и разширен олигоартрит при деца и юноши на възраст 2 години и повече, които са имали недостатъчен отговор или са се оказали с непоносимост към метотрексат.

Лечение на псориатичен артрит при юноши на възраст 12 години и повече, които са имали недостатъчен отговор или са с доказана непоносимост към метотрексат.

Лечение на ентезит-свързан артрит при юноши на възраст 12 години и повече, които са имали недостатъчен отговор или са с доказана непоносимост към конвенционалната терапия.

Псориатичен артрит

Лечение на активен и прогресиращ псориатичен артрит при възрастни, когато отговорът към предишната модифицираща болестта антиревматична лекарствена терапия е бил недостатъчен. Доказано е, че Enbrel подобрява физическите функции при пациенти с псориатичен артрит и че намалява скоростта на прогресия на увреждането на периферните стави, оценено чрез рентгенографско изследване, при пациенти с подвидове на заболяването, изразяващи се в симетричен полиартрит.

Аксиален спондилоартрит

Анкилозиращ спондилит (АС)

Лечение на тежък активен анкилозиращ спондилит при възрастни, които са имали недостатъчен отговор към конвенционалната терапия.

Аксиален спондилоартрит без рентгенографски промени

Лечение на тежък аксиален спондилоартрит без рентгенографски промени при възрастни, с обективни признаци на възпаление, демонстрирани чрез повишен С-реактивен протеин (CRP) и/или данни от ядрено-магнитен резонанс (ЯМР), които са показали недостатъчен отговор към нестероидни противовъзпалителни средства (НСПВС).

Плакатен псориазис

Лечение на умерен до тежък плакатен псориазис при възрастни, които не са отговорили, имали са противопоказания или са с непоносимост към друг вид системна терапия, включително циклоспорин, метотрексат или псорален и UVA лъчи (PUVA) (вж. точка 5.1).

Плакатен псориазис в детска възраст

Лечението на хроничен тежък плакатен псориазис при деца и юноши на възраст от 6 години нагоре, които са неадекватно контролирани, или имат непоносимост към други системни терапии или фототерапии.

4.2 Дозировка и начин на приложение

Лечението с Enbrel трябва да се започне и да се следи от лекари специалисти по диагностика и лечение на ревматоиден артрит, ювенилен идиопатичен артрит, псориатичен артрит, анкилозиращ спондилит, аксиален спондилоартрит без рентгенографски промени, плакатен псориазис или плакатен псориазис в детска възраст. На пациентите, лекувани с Enbrel, трябва да бъде предоставена карта на пациента.

Патронът за дозиращо устройство Enbrel се предлага с количество на активното вещество 25 mg и 50 mg в дозова единица. Други форми на Enbrel се предлагат в количество на активното вещество от 10 mg, 25 mg и 50 mg.

Дозировка

Ревматоиден артрит

Препоръчаната доза е 25 mg Enbrel, прилагани два пъти седмично. В други случаи 50 mg, прилагани един път седмично, също са доказано безопасни и ефективни (вж. точка 5.1).

Псориазичен артрит, анкилозиращ спондилит и аксиален спондилоартрит без рентгенографски промени

Препоръчваната доза е 25 mg Enbrel, прилагани два пъти седмично, или 50 mg, прилагани един път седмично.

За всички посочени по-горе показания наличните данни предполагат, че клиничен отговор обикновено се постига в рамките на 12 седмици лечение. Трябва много внимателно да се обмисли продължаване на терапията при пациент, който не се повлиява в рамките на този период.

Плакатен псориазис

Препоръчваната доза Enbrel е 25 mg, прилагани два пъти седмично, или 50 mg, прилагани веднъж седмично. Като алтернатива могат да се прилагат 50 mg два пъти седмично до 12 седмици, последвани, ако е необходимо, от доза от 25 mg два пъти седмично или 50 mg веднъж седмично. Лечението с Enbrel трябва да продължи до постигане на ремисия, за максимум 24 седмици. За някои възрастни пациенти може да е подходящо продължаване на лечението след 24 седмици (вж. точка 5.1). Лечението трябва да се преустанови при пациенти, които не показват отговор след 12 седмици. Ако е показано повторно лечение с Enbrel, трябва да се спазват същите насоки за продължителността на лечението. Дозата трябва да бъде 25 mg два пъти седмично или 50 mg веднъж седмично.

Специални популации

Бъбречно и чернодробно увреждане

Не се налага адаптиране на дозата.

Старческа възраст

Не се налага адаптиране на дозата. Дозировката и начинът на приложение са едни и същи за възрастни от 18–64 години.

Педиатрична популация

Дозата на Enbrel е на база телесно тегло на педиатрични пациенти. Пациенти с тегло под 62,5 kg трябва да бъдат прецизно дозирани на база mg/kg, като се използват формите прах и разтворител за инжекционен разтвор или прах за инжекционен разтвор (вж. по-долу за прилагане за конкретни показания). Пациенти с тегло 62,5 kg или повече могат да бъдат дозирани, като се използва предварително напълнена спринцовка с фиксирана доза, предварително напълнена писалка или патрон за дозиращо устройство.

Безопасността и ефикасността на Enbrel при деца на възраст под 2 години не са установени. Липсват данни.

Ювенилен идиопатичен артрит

Препоръчваната доза е 0,4 mg/kg (до максимум 25 mg на доза), прилагани два пъти седмично като подкожна инжекция с интервал от 3-4 дни между дозите или 0,8 mg/kg (до максимум 50 mg на доза), прилаган веднъж седмично. Трябва да се обмисли преустановяване на лечението при пациенти, които не показват отговор след 4 месеца.

Дозовата форма с количество на активното вещество 10 mg във флакон може да бъде подходяща за приложение при деца с ювенилен идиопатичен артрит и с тегло под 25 kg.

Не са провеждани официални клинични изпитвания при деца на възраст от 2 до 3 години. Въпреки това, ограничените данни за безопасност, получени от пациентски регистър предполагат, че профилът на безопасност при деца от 2 до 3 години е подобен на този при възрастни и при деца на възраст 4 и повече години, при дози от 0,8 mg/kg седмично подкожно (вж. точка 5.1).

Като цяло няма съответна употреба на Enbrel при деца на възраст под 2 години с показание ювенилен идиопатичен артрит.

Плакатен псориазис в детска възраст (на възраст 6 и повече години)

Препоръчаната доза е 0,8 mg/kg (до максимум 50 mg на доза) веднъж седмично за максимум 24 седмици. Лечението трябва да се преустанови при пациенти, които не показват отговор след 12 седмици.

Ако е показано повторно лечение с Enbrel, трябва да се следват горните указания за продължителност на лечението. Дозата трябва да е 0,8 mg/kg (до максимум 50 mg на доза) веднъж седмично.

Като цяло няма съответна употреба на Enbrel при деца на възраст под 6 години при показание плакатен псориазис.

Начин на приложение

Подкожно приложение

Общото съдържание (0,5 ml за количество на активното вещество 25 mg в дозова единица или 1 ml за количество на активното вещество 50 mg в дозова единица) на патрона за дозиращо устройство трябва да се прилага с използване на инжекционното устройство SMARTCLIC само за подкожна инжекция. Подходящите места на инжектиране включват корема, горната част на бедрото или (само ако се прилага от полагащото грижи лице) външната област на горната част на ръката.

Enbrel инжекционен разтвор в патрон за дозиращо устройство е предназначен за еднократна употреба с устройството SMARTCLIC. След подходящо обучение в техниката на инжектиране пациентите могат да си поставят сами инжекцията, като използват устройството SMARTCLIC с патрона за дозиращо устройство за еднократна употреба, ако лекарят определи, че това е подходящо, като ще бъдат проследени според необходимостта. Лекарят трябва да обсъди с пациента коя инжекционна форма е най-подходяща.

При приложение трябва да се спазват указанията за употреба в края на листовката и в ръководството за потребителя на устройството SMARTCLIC (вж. точка 6.6). Подробни указания относно възникнали грешки в прилагането или при промени в планирането на дозите, включително при пропуснати дози, са дадени в точка 3 на листовката.

4.3 Противопоказания

Свръхчувствителност към активното вещество или към някое от помощните вещества, изброени в точка 6.1.

Сепсис или риск от сепсис.

Лечение с Enbrel не трябва да се започва при пациенти с активни инфекции, включително хронични или локализиращи инфекции.

4.4 Специални предупреждения и предпазни мерки при употреба

За да се подобри проследимостта на биологичните лекарствени продукти, името и партидният номер на приложения продукт трябва ясно да се записват (или посочат) в картоната на пациента.

Инфекции

Пациентите трябва да бъдат оценявани за инфекции преди, по време на и след лечението с Enbrel, като се има предвид, че средният елиминационен полуживот на етанерцепт е приблизително 70 часа (диапазон 7 до 300 часа).

При употреба на Enbrel се съобщава за сериозни инфекции, сепсис, туберкулоза и опортюнистични инфекции, включително инвазивни гъбични инфекции, листериоза и легионелоза (вж. точка 4.8). Тези инфекции се дължат на бактерии, микобактерии, гъбички, вируси и паразити (включително протозоа). В някои случаи определени гъбични и други опортюнистични инфекции не са били разпознати, което е довело до забавяне на подходящото лечение и понякога до смърт. При оценяване на пациентите за инфекции трябва да се има предвид рискът на пациента за съответни опортюнистични инфекции (напр. експозиция на ендемични микози).

Пациентите, които развиват нова инфекция, докато са на лечение с Enbrel, трябва да се наблюдават внимателно. Приложението на Enbrel трябва да се спре, ако пациентът развие сериозна инфекция. Безопасността и ефикасността на Enbrel при пациенти с хронични инфекции не са оценявани. Лекарите трябва да подхождат внимателно, когато разглеждат употребата на Enbrel при пациенти с анамнеза за рецидивиращи или хронични инфекции или със съпътстващи заболявания, които могат да предразположат пациентите към инфекции като напреднал или лошо контролиран диабет.

Туберкулоза

При пациенти, лекувани с Enbrel, се съобщават случаи на активна туберкулоза, включително милиарна туберкулоза и туберкулоза с извънбелодробна локализация.

Преди започване на лечението с Enbrel всички пациенти трябва да бъдат изследвани както за активна, така и за неактивна („латентна“) туберкулоза. Изследването трябва да включва обстойна анамнеза с лична анамнеза за туберкулоза или възможни предхождащи контакти с туберкулоза и минала и/или настояща имуносупресивна терапия. Трябва да се извършат съответните скринингови изследвания, т.е. кожен тест с туберкулин и рентгенография на гръдния кош, на всички пациенти (може да се прилагат местните препоръки). Препоръчва се провеждането на тези тестове да се записва в картата на пациента. Напомня се на предписващите за риск от фалшиво-отрицателни резултати при кожен туберкулинов тест, особено при тежко болни или имунокомпрометирани пациенти.

Ако се установи активна туберкулоза, не трябва да се започва лечение с Enbrel. При установяване на неактивна („латентна“) туберкулоза, преди започване на лечението с Enbrel, трябва да се започне лечение за латентна туберкулоза с противотуберкулозни средства, в съответствие с местните препоръки. При това положение трябва много внимателно да се прецени съотношението полза/риск от лечение с Enbrel.

Всички пациенти трябва да бъдат инструктирани да потърсят медицинска помощ при наличие на признаци/симптоми (напр. продължителна кашлица, отслабване/загуба на тегло, субфебрилитет), които настъпват по време на или след лечение с Enbrel и предполагат наличие на туберкулозна инфекция.

Реактивация на хепатит В

При пациенти, вече инфектирани с вируса на хепатит В (HBV) и лекувани едновременно с TNF-антагонисти, в т. ч. Enbrel, се съобщава за реактивация на хепатит В. Това включва съобщения за реактивация на хепатит В при пациенти, които са били анти-HBc положителни, но HBsAg отрицателни. Преди започване на лечение с Enbrel пациентите трябва да бъдат изследвани за наличие на инфекция с HBV. Пациенти, които се окажат положителни за инфекция с HBV, трябва да бъдат консултирани от лекар с опит в лечението на хепатит В. Необходимо е

повишено внимание, когато Enbrel се прилага при пациенти, вече инфектирани с HBV. Такива пациенти трябва да се проследяват за признаци и симптоми на активна HBV инфекция в хода на лечението и в продължение на няколко седмици след прекратяването му. Не са налични съответни данни от едновременно лечение с противовирусни препарати и TNF-антагонисти при пациенти, инфектирани с HBV. При пациенти, които развият инфекция с HBV, приложението на Enbrel трябва да бъде спряно и да се започне ефективна противовирусна терапия с подходящо поддържащо лечение.

Влошаване на хепатит С

Има съобщения за влошаване на хепатит С при пациенти, получаващи Enbrel. Enbrel трябва да се прилага внимателно при пациенти с анамнеза за хепатит С.

Съпътстващо лечение с анакинра

Съвместното приложение на Enbrel и анакинра е свързано с повишен риск от сериозни инфекции и неутропения в сравнение само с Enbrel. Тази комбинация не показва повишена клинична полза. Ето защо комбинираната употреба на Enbrel и анакинра не се препоръчва (вж. точки 4.5 и 4.8).

Съпътстващо лечение с абатацепт

При клинични проучвания съпътстващото лечение с Enbrel и абатацепт води до увеличена честота на сериозни нежелани реакции. Тази комбинация не е показала повишена клинична полза; употребата ѝ не се препоръчва (вж. точка 4.5).

Алергични реакции

Често се съобщават алергични реакции, свързани с приложението на Enbrel. Алергичните реакции включват ангиоедем и уртикария. Възникват и сериозни реакции. Ако възникне сериозна алергична или анафилактична реакция, лечението с Enbrel трябва незабавно да се спре и да се започне подходяща терапия.

Капачката на иглата на патрона за дозиращо устройство съдържа латекс (сух естествен каучук), който може да причини реакции на свръхчувствителност, когато с него работят или когато Enbrel се прилага на хора с известна или възможна свръхчувствителност към латекс.

Предпазителят на иглата на предварително напълнената спринцовка в патрона за дозиращо устройство съдържа латекс (сух естествен каучук). Пациентите или болногледачите трябва да се свържат с техния медицински специалист, преди да използват Enbrel, ако този, който работи с предпазителя на иглата, или този, на когото ще се прилага Enbrel, имат известна или възможна свръхчувствителност (алергия) към латекс.

Имуносупресия

Съществува възможност TNF-антагонистите, включително Enbrel, да повлияят защитата на гостоприемника срещу инфекции и малигнени заболявания, тъй като TNF медира възпалението и модулира клетъчните имунни отговори. При едно проучване при 49 възрастни пациенти с ревматоиден артрит, лекувани с Enbrel, липсват доказателства за потискане на свръхчувствителността от забавен тип, потискане на нивата на имуноглобулините или промяна в броя на популациите на ефекторните клетки.

Двама пациенти с ювенилен идиопатичен артрит развиват варицелна инфекция и признаци и симптоми на асептичен менингит, който отшумява без последствия. Пациентите със значителна експозиция на вируса на варицелата трябва временно да спрат терапията с Enbrel и да се помисли за профилактичното им лечение с имуноглобулин срещу варицела зостер.

Не са оценявани безопасността и ефикасността на Enbrel при пациенти с имуносупресия.

Злокачествени и лимфопрролиферативни заболявания

Солидни тумори и злокачествени кръвни заболявания (с изключение на рак на кожата)

В постмаркетинговия период също са получени съобщения за различни злокачествени заболявания (включително карцином на гърдата и белия дроб и лимфом) (вж. точка 4.8).

При контролираните части на клинични проучвания на TNF-антагонистите се наблюдават повече случаи на лимфом при пациентите, получаващи TNF-антагонист, в сравнение с контролните пациенти. Честотата обаче е ниска и периодът на проследяване на пациентите на плацебо е по-къс отколкото за пациентите, получаващи терапия с TNF-антагонист. От постмаркетинговия опит се съобщават случаи на левкемия при пациенти, лекувани с TNF-антагонисти. Съществува повишен фонен риск от лимфом и левкемия при пациенти с ревматоиден артрит с продължително, високоактивно, възпалително заболяване, което усложнява оценката на риска.

Въз основа на настоящите познания не може да се изключи евентуален риск от развитие на лимфоми, левкемия или други хематопоеични злокачествени заболявания или злокачествени солидни тумори при пациенти, лекувани с TNF-антагонист. Трябва да се подхожда с повишено внимание, когато се разглежда терапия с TNF-антагонисти при пациенти с анамнеза за злокачествени заболявания или когато се обсъжда продължаващо лечение при пациенти, които развиват злокачествено заболяване.

От постмаркетинговия опит се съобщава за злокачествени заболявания, някои от които с фатален изход, при деца, юноши и млади хора (до 22-годишна възраст), лекувани с TNF-антагонисти (започване на терапията \leq 18-годишна възраст), включително с Enbrel. Приблизително половината от случаите са лимфоми. Останалите случаи представляват различни злокачествени заболявания и включват редки злокачествени заболявания, обичайно свързани с имunosупресия. Не може да се изключи риск от развитие на злокачествени заболявания при деца и юноши, лекувани с TNF-антагонисти.

Кожен рак

При пациенти, лекувани с TNF-антагонисти, в т.ч. Enbrel, се съобщава за меланомен и немеланомен кожен рак (NMSC). В постмаркетинговия период много рядко при пациенти, лекувани с Enbrel, се съобщава за Меркел-клетъчен карцином. Препоръчват се периодични дерматологични прегледи на всички пациенти, особено за онези с рискови фактори за кожен рак.

Комбинирането на резултатите от контролираните клинични проучвания показва, че повечето случаи на NMSC се наблюдават при пациенти, получаващи Enbrel, особено при тези с псориазис, в сравнение с контролната група пациенти.

Ваксинации

Не трябва да се прилагат живи ваксини заедно с Enbrel. Липсват налични данни за вторично предаване на инфекцията от живите ваксини при пациенти, получаващи Enbrel. При едно двойносляпо, плацебо-контролирано, рандомизирано клинично проучване при възрастни пациенти с псориазисен артрит 184 пациенти получават също поливалентна пневмококова полизахаридна ваксина на седмица 4. При това проучване повечето пациенти с псориазисен артрит, получаващи Enbrel, са в състояние да изградят ефективен В-клетъчен имуноен отговор към пневмококовата полизахаридна ваксина, но титрите като цяло са умерено по-ниски и по-малко пациенти имат двукратно повишение на титрите в сравнение с пациентите, които не получават Enbrel. Клиничната значимост на това е неизвестна.

Образуване на автоантитела

Лечението с Enbrel може да доведе до образуването на автоимунни антитела (вж. точка 4.8).

Хематологични реакции

При пациентите, лекувани с Enbrel, се съобщават редки случаи на панцитопения и много редки случаи на апластична анемия, някои с фатален изход. Трябва да се подхожда внимателно при пациентите, лекувани с Enbrel, които имат предхождаща анамнеза за кръвни заболявания. Всички пациенти и родители/болногледачи трябва да бъдат посъветвани, че ако пациентът развие признаци и симптоми, предполагащи кръвни заболявания или инфекции (напр. персистиращ фебрилитет, възпалено гърло, поява на синини, кръвоизлив, бледност), докато е на Enbrel, те трябва да потърсят незабавна медицинска консултация. Такива пациенти трябва бързо да се изследват, включително пълна кръвна картина. Ако кръвните заболявания се потвърдят, Enbrel трябва да се спре.

Неврологични нарушения

Съществуват редки съобщения за демиелинизиращи заболявания на ЦНС при пациенти, лекувани с Enbrel (вж. точка 4.8). Освен това има редки съобщения за периферни демиелинизиращи полиневропатии (включително синдром на Guillain-Barré, хронична възпалителна демиелинизираща полиневропатия, демиелинизираща полиневропатия и мултифокална моторна невропатия). Въпреки че не са провеждани клинични проучвания, които да оценяват лечението с Enbrel при пациенти с множествена склероза, клиничните проучвания на други TNF антагонисти при пациенти с множествена склероза показват повишение на активността на заболяването. Препоръчва се внимателна оценка на съотношението риск/полза, включително неврологична оценка, когато се предписва Enbrel на пациенти с предшестващо или новопоявило се демиелинизиращо заболяване или на тези, за които се приема, че имат повишен риск от развитие на демиелинизиращо заболяване.

Комбинирана терапия

При едно контролирано клинично проучване с продължителност от две години при пациенти с ревматоиден артрит комбинацията от Enbrel и метотрексат не води до неочаквани находки по отношение на безопасността и профилът на безопасност на Enbrel, когато се прилага в комбинация с метотрексат, е сходен с профилите, които се съобщават от проучвания с Enbrel и метотрексат самостоятелно. В ход са дългосрочни проучвания за оценка на безопасността на комбинацията. Не е установена дългосрочната безопасност на Enbrel в комбинация с други модифициращи болестта антиревматоидни средства (МБАРС).

Не е проучвана употребата на Enbrel в комбинация с други видове системна терапия или фототерапия за лечение на псориазис.

Бъбречно и чернодробно увреждане

Въз основа на фармакокинетичните данни (вж. точка 5.2) не е необходимо адаптиране на дозата при пациенти с бъбречно или чернодробно увреждане. Клиничният опит с такива пациенти е ограничен.

Застойна сърдечна недостатъчност (Сърдечна недостатъчност, застойна)

Лекарите трябва да подхождат предпазливо, когато използват Enbrel при пациенти, които имат застойна сърдечна недостатъчност (ЗСН). Има постмаркетингови съобщения за влошаване на ЗСН със или без конкретни провокиращи фактори при пациенти, приемащи Enbrel. Получени са и редки (< 0,1%) съобщения за новопоявила се ЗСН, включително ЗСН при пациенти без известно предшестващо сърдечно-съдово заболяване. Някои от тези пациенти са били на възраст под 50 години. Две големи клинични проучвания, оценяващи употребата на Enbrel при лечението

на ЗСН, са приключени преждевременно поради липсата на ефикасност. Въпреки че не са окончателни, данните от едно от тези проучвания предполагат евентуална тенденция към влошаване на ЗСН при пациентите, разпределени за лечение с Enbrel.

Алкохолен хепатит

При фаза II на рандомизирано, плацебо-контролирано проучване при 48 хоспитализирани пациенти, лекувани с Enbrel или плацебо за умерено тежък до тежък хепатит, Enbrel не е ефикасен, а смъртността при пациентите, лекувани с Enbrel е значимо по-висока след 6 месеца. Следователно, Enbrel не трябва да се използва за лечение на пациенти с алкохолен хепатит. Лекарите трябва да подхождат предпазливо, когато използват Enbrel при пациенти, които страдат също от умерено тежък до тежък алкохолен хепатит.

Грануломатоза на Wegener

Едно плацебо-контролирано проучване, при което 89 възрастни пациенти са лекувани с Enbrel в допълнение към стандартната терапия (включваща циклофосфамид или метотрексат и глюкокортикоиди) за средна продължителност от 25 месеца, не показва, че Enbrel е ефективно лечение за грануломатозата на Wegener. Честотата на различните видове некожни злокачествени заболявания е значително по-висока при пациентите, лекувани с Enbrel, отколкото в контролната група. Enbrel не се препоръчва за лечение на грануломатозата на Wegener.

Хипогликемия при пациенти, лекувани за диабет

Има съобщения за хипогликемия след започване на лечение с Enbrel при пациенти, получаващи лечение за диабет, което налага намаляване на противодиабетните лекарства при някои от тези пациенти.

Специални популации

Старческа възраст

При фаза III проучвания при ревматоиден артрит, псориазичен артрит и анкилозиращ спондилит при пациенти на 65 или повече години, които са получавали Enbrel като цяло не са наблюдавани различия в нежеланите събития, сериозните нежелани събития и сериозните инфекции, в сравнение с по-младите пациенти. Трябва обаче да се подхожда внимателно при лечение на пациенти в старческа възраст и да се обръща особено внимание по отношение на възникването на инфекции.

Педиатрична популация

Ваксинации

Препоръчва се педиатричните пациенти, ако е възможно, да получат всички имунизации съгласно настоящите имунизационни насоки преди започване на лечение с Enbrel (вж. по-горе Ваксинации).

Съдържание на натрий

Този лекарствен продукт съдържа по-малко от 1 mmol натрий (23 mg) на дозова единица. Пациентите на диета с ниско съдържание на натрий може да бъдат информирани, че този лекарствен продукт практически не съдържа натрий.

4.5 Взаимодействие с други лекарствени продукти и други форми на взаимодействие

Съпътстващо лечение с анакинра

При възрастни пациенти, лекувани с Enbrel и анакинра, се наблюдава по-висока честота на сериозните инфекции в сравнение с пациентите, лекувани или само с Enbrel, или само с анакинра (анамнестични данни).

Освен това при едно двойносляпо плацебо-контролирано проучване при възрастни пациенти, получаващи базово метотрексат, при пациентите, лекувани с Enbrel и анакинра, се наблюдава по-висока честота на сериозните инфекции (7%) и неутропения отколкото при пациентите, лекувани с Enbrel (вж. точки 4.4 и 4.8). Комбинацията от Enbrel и анакинра не показва повишена клинична полза и затова не се препоръчва.

Съпътстващо лечение с абатацепт

При клинични проучвания съпътстващото лечение с Enbrel и абатацепт води до увеличена честота на сериозни нежелани реакции. Тази комбинация не е показала повишена клинична полза; употребата ѝ не се препоръчва (вж. точка 4.4).

Съпътстващо лечение със сулфасалазин

При едно клинично проучване при възрастни пациенти, които са получавали установени дози сулфасалазин, към които се добавя Enbrel, пациентите в групата на комбинирана терапия получават статистически значимо понижение на средния брой левкоцити в сравнение с групите, лекувани с Enbrel или сулфасалазин самостоятелно. Клиничното значение на това взаимодействие не е известно. Лекарите трябва да подхождат с повишено внимание, когато обмислят комбинирана терапия със сулфасалазин.

Липса на взаимодействия

При клиничните проучвания не са наблюдавани взаимодействия, когато Enbrel се прилага с глюкокортикоиди, салицилати (с изключение на сулфасалазин), нестероидни противовъзпалителни средства (НСПВС), аналгетици или метотрексат. Вижте точка 4.4 за съвет за ваксинацията.

Не са наблюдавани клинично значими фармакокинетични взаимодействия с други лекарства в проучвания с метотрексат, дигоксин или варфарин.

4.6 Фертилитет, бременност и кърмене

Жени с детероден потенциал

Жените с детероден потенциал трябва да обмислят използването на подходяща контрацепция, за да избегнат забременяване по време на терапията с Enbrel и в рамките на 3 седмици след прекратяване на терапията.

Бременност

Проучванията за токсичност върху развитието, проведени при плъхове и зайци, не показват никакви доказателства за увреждане на фетуса или новородените плъхчета поради етанерцепт. Ефектите на етанерцепт върху изходите от бременността са изследвани в две наблюдателни кохортни проучвания. В едно наблюдателно проучване, сравняващо бременност с експозиция на етанерцепт (n=370) през първия триместър, с бременност без експозиция на етанерцепт или други TNF-антагонисти (n=164) (коригирано съотношение на шансовете 2,4; 95% CI: 1,0 – 5,5), е установена по-висока честота на тежките вродени аномалии. Типовете тежки вродени дефекти са съответствали на най-често съобщаваните в общата популация и не е установен конкретен модел

на аномалиите. Не се наблюдава промяна в честотата на спонтанни аборти, мъртво раждане или леки малформации. В друго обсервационно проучване – мултинационално проучване по регистър, сравняващо риска от нежелан изход от бременността при жени с експозиция на етанерцепт през първите 90 дни на бременността (n=425) с този при жени с експозиция на небиологични лекарства (n=3 497), не се наблюдава повишен риск от тежки вродени аномалии (некоригирано съотношение на шансовете [OR] = 1,22; 95% CI: 0,79–1,90; коригирано OR = 0,96; 95% CI: 0,58–1,60, след корекция за държава, заболяване на майката, паритет, възраст на майката и тютюнопушене през ранната бременност). В това проучване също така не се наблюдава повишен риск от леки вродени аномалии, преждевременно раждане, мъртво раждане или инфекции през първата година от живота при кърмачета, родени от жени с експозиция на етанерцепт по време на бременността. Enbrel трябва да се използва по време на бременност само при категорична необходимост.

Етанерцепт преминава през плацентата и се открива в серума на кърмачета, чиито майки са лекувани с Enbrel по време на бременността. Клиничното значение на този факт не е известно, обаче кърмачетата може да са изложени на повишен риск от инфекция. Обикновено не се препоръчва прилагането на живи ваксини на кърмачета до 16 седмици след последната доза Enbrel на майката.

Кърмене

При лактиращи плъхове след подкожно приложение етанерцепт се екскретира в кърмата и се открива в серума на малките плъхчета. Ограничена информация от публикуваната литература сочи, че етанерцепт се открива в ниски нива в кърмата при хора. Може да се обмисли употребата на етанерцепт по време на кърмене, като се вземат предвид ползата от кърменето за детето и ползата от терапията за жената.

Независимо че се очаква системната експозиция на кърмачето да бъде ниска, тъй като етанерцепт се разгражда значително в стомашно-чревния тракт, наличните данни относно системната експозиция на кърмачето са ограничени. Следователно приложението на живи ваксини (напр. БЦЖ) на кърмачето, когато майката получава етанерцепт, може да се обмисли 16 седмици след спиране на кърменето (или на по-ранен етап, ако серумните нива на етанерцепт при кърмачето са неустановими).

Фертилитет

Липсват предклинични данни за пери- и постнаталната токсичност на етанерцепт и за ефектите на етанерцепт върху фертилитета и общите репродуктивни възможности.

4.7 Ефекти върху способността за шофиране и работа с машини

Enbrel не повлиява или повлиява пренебрежимо способността за шофиране и работа с машини.

4.8 Нежелани лекарствени реакции

Обобщение на профила на безопасност

Най-често съобщаваните нежелани реакции са реакции на мястото на приложение (като болка, подуване, сърбеж, зачервяване и кървене от мястото на инжектиране), инфекции (като инфекции на горните дихателни пътища, бронхит, инфекции на пикочния мехур и инфекции на кожата), главоболие, алергични реакции, образуване на автоантитела, сърбеж и втрисане.

Сериозни нежелани реакции също са съобщавани за Enbrel. TNF-антагонисти, като Enbrel, повлияват имунната система и тяхната употреба може да засегне защитните механизми на организма срещу инфекция и рак. Сериозните инфекции засягат по-малко от 1 на 100 пациенти, лекувани с Enbrel. Съобщенията включват фатални и животозастрашаващи инфекции и сепсис.

При употребата на Enbrel са съобщавани също различни случаи на малигнени заболявания, включително рак на гърдата, белия дроб, кожата и лимфните възли (лимфом).

Съобщавани са също сериозни хематологични, неврологични и автоимунни реакции. Те включват редки съобщения за панцитопения и много редки съобщения за апластична анемия. Случаи на централна и периферна демиелинизация са наблюдавани рядко и респективно много рядко при приложение на Enbrel. Има редки съобщения за лупус, състояния, свързани с лупус и васкулит.

Табличен списък на нежеланите реакции

Следният списък от нежелани реакции се основава на опита от клиничните проучвания и на постмаркетинговия опит.

За всяка система от органи нежеланите реакции са изброени под означения за честота (брой пациенти, за които се очаква да получат реакцията), като се използват следните категории: много чести ($\geq 1/10$); чести ($\geq 1/100$ до $< 1/10$); нечести ($\geq 1/1000$ до $< 1/100$); редки ($\geq 1/10\ 000$ до $< 1/1\ 000$); много редки ($< 1/10\ 000$); с неизвестна честота (от наличните данни не може да бъде направена оценка).

Системо-органен клас	Много чести $\geq 1/10$	Чести $\geq 1/100$ до $< 1/10$	Нечести $\geq 1/1\ 000$ до $< 1/100$	Редки $\geq 1/10\ 000$ до $< 1/1\ 000$	Много редки $< 1/10\ 000$	С неизвестна честота (от наличните данни не може да бъде направена оценка)
Инфекции и инфестации	Инфекция (включително инфекция на горните дихателни пътища, бронхит, цистит, кожна инфекция)*		Сериозни инфекции (включително пневмония, целулит, бактериален артрит, сепсис и паразитна инфекция)*	Туберкулоза, опортюнистична инфекция (включително инвазивни гъбични, протозойни, бактериални, атипични микобактериални, вирусни инфекции и <i>Legionella</i>)*		Реактивиран е на хепатит В, <i>listeria</i>
Неоплазми – доброкачествени, злокачествени и неопределени (включително кисти и полипи)			Немеланомен кожен рак* (вж. точка 4.4)	Злокачествен меланом (вж. точка 4.4), лимфом, левкемия		Меркел-клетъчен карцином (вж. точка 4.4), сарком на Kaposi
Нарушения на кръвта и лимфната система			Тромбоцитопения, анемия, левкопения, неутропения	Панцитопения*	Апластична анемия*	Хемофагоцитна лимфохистиоцитоза (синдром на активирани макрофагите)*
Нарушения на имунната система		Алергични и реакции (вж. Нарушени	Васкулит (включително васкулит,	Сериозни алергични/анафилактични реакции		Влошаване на симптомите на

Системо-органен клас	Много чести $\geq 1/10$	Чести $\geq 1/100$ до $< 1/10$	Нечести $\geq 1/1\ 000$ до $< 1/100$	Редки $\geq 1/10\ 000$ до $< 1/1\ 000$	Много редки $< 1/10\ 000$	С неизвестна честота (от наличните данни не може да бъде направена оценка)
		я на кожата и подкожната тъкан), образуване на автоантитела*	позитивен за антитела срещу неутрофилите в цитоплазмата)	(включително ангиоедем, бронхоспазъм), саркоидоза		дерматомиозит
Нарушения на нервната система	Главоболие			Демиелинизиращи процеси на ЦНС, предполагащи множествена склероза или локализиращи състояния като неврит на зрителния нерв и трансверзален миелит (вж. точка 4.4), случаи на периферна демиелинизация, включително синдром на Guillain-Barré, хронична възпалителна демиелинизираща полиневропатия, демиелинизираща полиневропатия и мултифокална моторна невропатия (вж. точка 4.4), гърч		
Нарушения на очите			Увеит, склерит			
Сърдечни нарушения			Влошаване на сърдечна недостатъчност, застойна (вж. точка 4.4)	Новопоявила се сърдечна недостатъчност, застойна (вж. точка 4.4)		

Системо-органен клас	Много чести ≥ 1/10	Чести ≥ 1/100 до < 1/10	Нечести ≥ 1/1 000 до < 1/100	Редки ≥ 1/10 000 до < 1/1 000	Много редки < 1/10 000	С неизвестна честота (от наличните данни не може да бъде направена оценка)
Респираторни, гръдни и медиастинални нарушения				Интерстициал на белодробна болест (включително пневмонит и белодробна фиброза)*		
Стомашно-чревни нарушения			Възпалително заболяване на червата			
Хепатобилиарни нарушения			Повишени чернодробни ензими*	Автоимунен хепатит*		
Нарушения на кожата и подкожната тъкан		Пруритус, обрив	Ангиедем, псориазис (включително новопоявил се или влошаване и пустулозен, предимно по дланите и ходилата), уртикария, псориазиформен обрив	Синдром на Stevens-Johnson, кожен васкулит (включително хиперсензитивен васкулит), еритема мултиформе, лихеноидни реакции	Токсична епидермална некролиза	
Нарушения на мускулно-скелетната система и съединителната тъкан				Кожен лупус еритематодес, подостър кожен лупус еритематодес, лупус-подобен синдром		
Нарушения на бъбреците и пикочните пътища						Гломерулонефрит
Общи нарушения и ефекти на мястото на приложение	Реакции на инжекционното място (включително кървене, посиняване, еритем, сърбеж, болка, подуване)*	Пирексия				

*вж. по-долу Описание на избрани нежелани реакции

Описание на избрани нежелани реакции

Злокачествени и лимфопролиферативни заболявания

Наблюдавани са сто двадесет и девет случая на различни видове нови злокачествени заболявания при 4 114 пациенти с ревматоиден артрит, лекувани при клиничните проучвания с Enbrel за максимум приблизително 6 години, включително 231 пациенти, лекувани с Enbrel в комбинация с метотрексат при 2-годишното активно-контролирано проучване. Наблюдаваните честоти и заболеваемостта при тези клинични проучвания са сходни с очакваните за изследваната популация. Съобщават се общо 2 случая на злокачествени заболявания при клиничните проучвания с продължителност от приблизително 2 години, включващи 240 лекувани с Enbrel пациенти с псориазиращ артрит. При клиничните проучвания, провеждани за повече от 2 години с 351 пациенти с анкилозиращ спондилит, се съобщават 6 случая на злокачествени заболявания при лекуваните с Enbrel пациенти. В група от 2 711 пациенти с плакетен псориазис, лекувани с Enbrel в двойнослепи и открити проучвания за максимум 2,5 години, се съобщават 30 случая на злокачествени заболявания и 43 случая на немеланомен кожен рак.

В група от 7 416 пациенти, лекувани с Enbrel при клиничните проучвания с ревматоиден артрит, псориазиращ артрит, анкилозиращ спондилит и псориазис, се съобщават 18 случая на лимфоми.

В постмаркетинговия период също са получени съобщения за различни злокачествени заболявания (включително карцином на гърдата и белия дроб и лимфом) (вж. точка 4.4).

Реакции на инжекционното място

В сравнение с пациентите на плацебо пациентите с ревматични заболявания, лекувани с Enbrel, имат значително по-висока честота на реакциите на инжекционното място (36% спрямо 9%). Реакциите на инжекционното място обикновено възникват през първия месец. Средната продължителност е приблизително 3 до 5 дни. За повечето реакции на инжекционното място в лечебните групи на Enbrel не се прилага никакво лечение и повечето пациенти, на които е прилагано лечение, получават препарати за локално приложение като кортикостероиди или перорални антихистаминови средства. Освен това някои пациенти развиват повторни реакции на инжекционното място, които се характеризират с кожна реакция на последното място на инжектиране заедно с едновременна поява на реакции на предишните инжекционни места. Тези реакции по правило са преходни и не се появяват повторно с лечението.

При контролираните проучвания на пациенти с плакетен псориазис приблизително 13,6% от пациентите, лекувани с Enbrel, развиват реакции на инжекционното място в сравнение с 3,4% от получавалите плацебо пациенти през първите 12 седмици от лечението.

Сериозни инфекции

При плацебо-контролираните проучвания не се наблюдава никакво повишение на честотата на сериозните инфекции (фатални, животозастрашаващи или налагащи хоспитализация или интравенозни антибиотици). Сериозни инфекции възникват при 6,3% от пациентите с ревматоиден артрит, лекувани с Enbrel за максимум 48 месеца. Те включват абсцес (на различни места), бактериемия, бронхит, бурсит, целулит, холецистит, диария, дивертикулит, ендокардит (подозиран), гастроентерит, хепатит В, херпес зостер, рани на подбедриците, инфекции на устната кухина, остеомиелит, отит, перитонит, пневмония, пиелонефрит, сепсис, септичен артрит, синусит, кожна инфекция, кожни рани, инфекция на пикочните пътища, васкулит и ранева инфекция. При 2-годишното активно-контролирано проучване, при което пациентите са лекувани или само с Enbrel, или само с метотрексат, или с Enbrel в комбинация с метотрексат, честотите на сериозните инфекции са сходни между лечебните групи. Въпреки това не може да се изключи, че комбинацията от Enbrel с метотрексат може да е свързана с повишение в честотата на инфекциите.

Няма разлики в честотите на инфекциите между пациентите, лекувани с Enbrel, и тези, лекувани с плацебо за плакетен псориазис в плацебо-контролирани изпитвания с продължителност до 24 седмици. Сериозните инфекции, получени от лекуваните с Enbrel пациенти, включват

целулит, гастроентерит, пневмония, холецистит, остеомиелит, гастрит, апендицит, стрептококов фасциит, миозит, септичен шок, дивертикулит и абсцес. При двойнослепите и открити проучвания с псориаатичен артрит 1 пациент съобщава за сериозна инфекция (пневмония).

По време на лечението с Enbrel се съобщават сериозни и фатални инфекции. Съобщаваните патогени включват бактерии, микобактерии (включително туберкулоза), вируси и гъби. Някои възникват в рамките на няколко седмици след започване на лечение с Enbrel при пациенти, които имат съпътстващи заболявания (напр. диабет, застойна сърдечна недостатъчност, анамнеза за активни или хронични инфекции) в допълнение към ревматоидния им артрит (вж. точка 4.4). Лечението с Enbrel може да повиши смъртността при пациенти с установен сепсис.

Съобщава се за опортюнистични инфекции във връзка с Enbrel, включително инвазивни гъбични, паразитни (включително протозойни), вирусни (включително *herpes zoster*), бактериални (включително *Listeria* и *Legionella*) и атипични микобактериални инфекции. В група от сборни данни от клинични проучвания общата честота на опортюнистичните инфекции е 0,09% за 15 402-те пациенти, получили Enbrel. Адаптираната спрямо експозицията честота е 0,06 случая на 100 пациентогодини. От постмаркетинговия опит приблизително половината от всички съобщени случаи на опортюнистични инфекции в света са инвазивни гъбични инфекции. Най-често съобщаваните инвазивни гъбични инфекции са били причинени от *Candida*, *Pneumocystis*, *Aspergillus* и *Histoplasma*. Инвазивни гъбични инфекции са причината за повече от половината от смъртните случаи сред пациентите, развили опортюнистични инфекции. Мнозинството от съобщенията за смъртен изход са при пациенти с пневмония, причинена от *Pneumocystis*, неуточнени системни гъбични инфекции и аспергилоза (вж. точка 4.4).

Автоантитела

В различни моменти от време са изследвани за автоантитела серумни проби от възрастни пациенти. От пациентите с ревматоиден артрит, изследвани за антинуклеарни антитела (ANA), процентът на пациентите, които са позитивни за нови ANA ($\geq 1:40$), е по-висок при пациентите, лекувани с Enbrel (11%) отколкото при получаващите плацебо пациенти (5%). Процентът на пациентите, които са позитивни за нови анти-двойноверижна ДНК антитела е също по-висок при радиоимунологично определяне (15% от пациентите, лекувани с Enbrel, в сравнение с 4% от получаващите плацебо пациенти) и при определяне с *Crithidia luciliae* (3% от пациентите, лекувани с Enbrel, в сравнение с нито един от получаващите плацебо пациенти). Процентът пациенти, лекувани с Enbrel, които развиват анти-кардиолипинови антитела, е повишен по сходен начин в сравнение с пациентите, получаващи плацебо. Влиянието на дългосрочното лечение с Enbrel върху развитието на автоимунни заболявания не е известно.

Има редки съобщения за пациенти, включително пациенти положителни за ревматоиден фактор, които развиват други автоантитела заедно с лупус-подобен синдром или обриви, които са съвместими с подострия кожен лупус или дискоидния лупус по клинична картина и от биопсия.

Панцитопения и апластична анемия

Има постмаркетингови съобщения за панцитопения и апластична анемия, някои от които с фатален изход (вж. точка 4.4).

Интерстициална белодробна болест

В контролираните клинични проучвания на етанерцепт при всички показания, честотата (процент на възникване) на интерстициална белодробна болест при пациентите, получаващи етанерцепт без съпътстващ метотрексат, е 0,06% (честота „редки“). В контролираните клинични проучвания, при които се допуска едновременно лечение с етанерцепт и метотрексат, честотата (процент на възникване) на интерстициална белодробна болест е 0,47% (честота „нечести“). Има постмаркетингови съобщения за интерстициална белодробна болест (включително пневмонит и пулмонална фиброза), понякога с фатален изход.

Съпътстващо лечение с анакинра

При проучвания, когато възрастни пациенти получават съпътстващо лечение с Enbrel плюс анакинра, се наблюдава по-висока честота на сериозните инфекции в сравнение с Enbrel

самостоятелно и 2% от пациентите (3/139) развиват неутропения (абсолютен брой неутрофили < 1000/mm³). Докато е с неутропения един пациент развива целулит, който отшумява след хоспитализирането (вж. точки 4.4 и 4.5).

Повишени чернодробни ензими

В двойнослепите периоди на контролираните клинични проучвания на етанерцепт при всички показания, честотата (процент на възникване) на нежелани събития „повишени чернодробни ензими“ при пациентите, получаващи етанерцепт без съпътстващ метотрексат, е 0,54% (честота „нечести“). В двойнослепите периоди на контролираните клинични проучвания, при които се допуска едновременно лечение с етанерцепт и метотрексат, честотата (процент на възникване) на нежелани събития „повишени чернодробни ензими“ е 4,18% (честота „чести“).

Автоимунен хепатит

В контролираните клинични проучвания на етанерцепт при всички показания, честотата (процент на възникване) на автоимунен хепатит при пациентите, получаващи етанерцепт без съпътстващ метотрексат, е 0,02% (честота „редки“). В контролираните клинични проучвания, при които се допуска едновременно лечение с етанерцепт и метотрексат, честотата (процент на възникване) на автоимунен хепатит е 0,24% (честота „нечести“).

Педиатрична популация

Нежелани реакции при педиатрични пациенти с ювенилен идиопатичен артрит

По правило нежеланите реакции при педиатрични пациенти с ювенилен идиопатичен артрит са сходни по честота и вид с тези, наблюдавани при възрастни пациенти. Разликите от възрастните и други специални съображения се обсъждат в следващите абзаци.

Наблюдаваните видове инфекции в клиничните проучвания при пациенти с ювенилен идиопатичен артрит на възраст от 2 до 18 години по правило са леки до умерени и съответстват на наблюдаваните често при амбулаторни групи деца. Съобщаваните тежки нежелани реакции включват варицела с признаци и симптоми на асептичен менингит, който отшумява без последствия (вж. също точка 4.4), апендицит, гастроентерит, депресия/лично разстройство, кожни рани, езофагит/гастрит, септичен шок от група А стрептококи, захарен диабет тип I и мекотъканни и постоперативни раневи инфекции.

При едно проучване при деца с ювенилен идиопатичен артрит на възраст от 4 до 17 години 43 от 69 (62%) деца развиват инфекция, докато получават Enbrel за период от 3 месеца от проучването (част 1 – открита), а честотата и тежестта на инфекциите са сходни при 58 пациенти, завършили 12 месеца от откритото продължение на терапията. Видът и процентът на нежеланите реакции при пациенти с ювенилен идиопатичен артрит са сходни с тези, наблюдавани при проучвания с Enbrel при възрастни пациенти с ревматоиден артрит, и повечето са леки. Няколко нежелани реакции се съобщават по-често при 69 пациенти с ювенилен идиопатичен артрит, получаващи 3 месеца Enbrel, в сравнение с 349 възрастни пациенти с ревматоиден артрит. Тук се включват главоболие (19% от пациентите, 1,7 събития на пациентогодина), гадене (9%, 1,0 събитие на пациентогодина), коремни болки (19%, 0,74 събития на пациентогодина) и повръщане (13%, 0,74 събития на пациентогодина).

Има 4 съобщения за синдром на активиране на макрофагите от клинични изпитвания при ювенилен идиопатичен артрит.

Нежелани реакции при педиатрични пациенти с плакатен псориазис

В едно 48-седмично проучване при 211 деца на възраст от 4 до 17 години с плакатен псориазис в детска възраст, съобщените нежелани реакции са подобни на наблюдаваните в предишни проучвания при възрастни с плакатен псориазис.

Съобщаване на подозирани нежелани реакции

Съобщаването на подозирани нежелани реакции след разрешаване за употреба на лекарствения продукт е важно. Това позволява да продължи наблюдението на съотношението полза/риск за лекарствения продукт. От медицинските специалисти се изисква да съобщават всяка подозирана нежелана реакция чрез национална система за съобщаване, посочена в Приложение V.

4.9 Предозиране

Не се наблюдава никаква ограничаваща дозата токсичност по време на клиничните проучвания на пациенти с ревматоиден артрит. Най-високото оценявано дозово ниво е интравенозна натоварваща доза от 32 mg/m², последвана от подкожни дози от 16 mg/m², прилагани два пъти седмично. Един пациент с ревматоиден артрит по грешка си е прилагал сам 62 mg Enbrel подкожно два пъти седмично за 3 седмици, без да получи нежелани ефекти. Няма известен антидот за Enbrel.

5. ФАРМАКОЛОГИЧНИ СВОЙСТВА

5.1 Фармакодинамични свойства

Фармакотерапевтична група: Имуносупресори, инхибитори на туморнекротизиращия фактор алфа (TNF α), АТС код: L04AB01

Туморнекротизиращият фактор (TNF) е доминиращ цитокин във възпалителния процес на ревматоидния артрит. Повишени нива на TNF се откриват също в синовията и псориатичните плаки на пациенти с псориатичен артрит и в серума и синовиалната тъкан на пациенти с анкилозиращ спондилит. При плакатен псориазис инфилтрацията от клетките на възпалението, включително Т-клетки, води до повишени нива на TNF в псориатичните лезии в сравнение с нивата в незасегнатата кожа. Етанерцепт е конкурентен инхибитор на свързването на TNF към неговите рецептори на повърхността на клетките и така инхибира биологичната активност на TNF. TNF и лимфотоксин са проинфламаторни цитокини, които се свързват с два отделни рецептора на клетъчната повърхност: 55-килодалтоновия (p55) и 75-килодалтоновия (p75) рецептори за тумор-некротизиращия фактор (TNFR). И двата TNFR в естествени условия съществуват като мембранносвързани и разтворими форми. Счита се, че разтворимите TNFR регулират биологичната активност на TNF.

TNF и лимфотоксин съществуват предимно като хомотримери, като биологичната им активност зависи от кръстосаното свързване на TNFR на клетъчната повърхност. Димерните разтворими рецептори като етанерцепт притежават по-висок афинитет за TNF от мономерните рецептори и са значително по-мощни конкурентни инхибитори на свързването на TNF към клетъчните му рецептори. Освен това използването на Fc района на имуноглобулините като фузионен елемент в конструкцията на димерен рецептор дава по-дълъг серумен полуживот.

Механизъм на действие

По-голяма част от патологичните състояния на ставите при ревматоиден артрит и анкилозиращ спондилит и на кожата при плакатен псориазис се медиатират от проинфламаторни молекули, които са свързани в мрежа, контролирана от TNF. Смята се, че механизмът на действие на етанерцепт е неговото конкурентно инхибиране на свързването на TNF към TNFR от клетъчната повърхност, което предотвратява медираните от TNF клетъчни отговори, като прави TNF биологично неактивен. Етанерцепт може също да модулира биологичните отговори, контролирани от допълнителни молекули по-надолу в сигналния път (напр. цитокини, адхезионни молекули или протеинази), които се индуцират или регулират от TNF.

Клинична ефикасност и безопасност

Тази част представя данни от четири рандомизирани контролирани проучвания при възрастни с ревматоиден артрит, едно проучване при възрастни с псориатичен артрит, едно проучване при

възрастни с анкилозиращ спондилит, две проучвания при възрастни с аксиален спондилоартрит без рентгенографски промени, четири проучвания при възрастни с плакетен псориазис, три проучвания при ювенилен идиопатичен артрит и едно проучване при педиатрични пациенти с плакетен псориазис.

Възрастни пациенти с ревматоиден артрит

Ефикасността на Enbrel е оценена в едно рандомизирано, двойносляпо, плацебо-контролирано проучване. Проучването оценява 234 възрастни пациенти с активен ревматоиден артрит, които са имали неуспешно лечение с поне едно, но не повече от четири от модифициращите болестта антиревматоидни средства (МБАРС). Прилагани са дози от 10 mg или 25 mg Enbrel или плацебо подкожно два пъти седмично в продължение на 6 последователни месеца. Резултатите от това контролирано проучване се изразяват в процентно подобрене на ревматоидния артрит, като се използват критериите за отговор на Американския колеж по ревматология (American College of Rheumatology) (ACR).

Отговорите ACR 20 и 50 са по-високи при пациентите, лекувани с Enbrel, на 3-я и 6-я месец, отколкото при пациентите, получавали плацебо (ACR 20: Enbrel 62% и 59%, плацебо 23% и 11% съответно на 3-я и 6-я месец; ACR 50: Enbrel 41% и 40%, плацебо 8% и 5% съответно на 3-я и 6-я месец; $p < 0,01$ Enbrel спрямо плацебо във всички времеви моменти както за ACR 20, така и ACR 50 отговора).

Приблизително 15% от лицата, които получават Enbrel, достигат ACR 70 отговор на 3-я и 6-я месец към по-малко от 5% от лицата в рамото на плацебо. Измежду пациентите, получаващи Enbrel, клиничните отговори обикновено се наблюдават в рамките на 1 до 2 седмици след започване на терапията и почти винаги възникват до 3-я месец. Наблюдава се дозов отговор. Резултатите с 10 mg са междинни между плацебо и 25 mg. Enbrel е значимо по-добър от плацебо по всички компоненти на критериите на ACR, както и по другите мерки за активност на заболяването при ревматоидния артрит, които не са включени в критериите за отговор на ACR като сутрешната скованост. Въпросникът за оценка на здравето (Health Assessment Questionnaire) (HAQ), който включва инвалидност, виталност, психично здраве, общо здравословно състояние и подразделите на свързаното с артрит здравословно състояние, е прилаган на всеки 3 месеца по време на проучването. Всички подраздели на HAQ са подобрени при пациентите, лекувани с Enbrel, в сравнение с контролите на 3-я и 6-я месец.

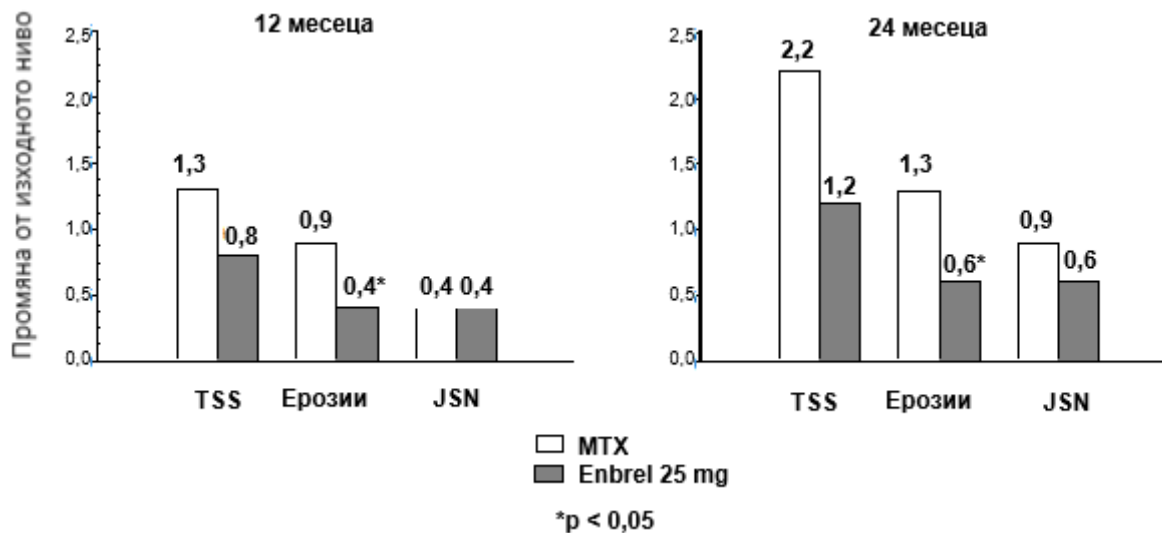
След спиране на Enbrel симптомите на артрит обикновено се възобновяват в рамките на един месец. Въз основа на резултатите от откритите проучвания възобновяването на лечението с Enbrel след спирането му за максимум 24 месеца води до същите по величина отговори, както при пациентите, които получават Enbrel без прекъсване на терапията. Продължителни трайни отговори се наблюдават за максимум 10 години в откритите разширени проучвания, когато пациентите са получавали Enbrel без прекъсване.

Ефикасността на Enbrel е сравнена с метотрексат при едно трето рандомизирано, активно-контролирано проучване със заслепени рентгенографски оценки като първична крайна точка при 632 възрастни пациенти с активен ревматоиден артрит (< 3 години давност), които никога не са получавали лечение с метотрексат. Прилагани са дози от 10 mg или 25 mg Enbrel s.c. два пъти седмично за максимум 24 месеца. Дозите метотрексат са увеличавани от 7,5 mg/седмица до максимум 20 mg/седмица през първите 8 седмици от проучването и са прилагани в продължение на 24 месеца. Клинично подобрене, включително начало на действието в рамките на 2 седмици, с Enbrel 25 mg е подобно на наблюдаваното при предхождащите проучвания и е поддържано за 24 месеца. На изходното ниво пациентите имат умерена степен на инвалидност със средни HAQ скорове от 1,4 до 1,5. Лечението с Enbrel 25 mg води до значително подобрене на 12-я месец, като около 44% от пациентите постигат нормален HAQ скор (по-малко от 0,5). Тази полза се поддържа до година 2 от това проучване.

При това проучване структурното увреждане на ставите е оценено рентгенографски и се изразява като промяна в общия скор (Total Sharp Score, TSS) и неговите компоненти, скор за ерозиите и скор за стесняване на ставната цепка (Joint Space Narrowing, JSN). Рентгенографските снимки на

ръката/китката и ходилото са разчитани на изходното ниво и на 6-я, 12-я и 24-я месец. Дозата от 10 mg Enbrel има съответно по-слаб ефект върху структурното увреждане отколкото дозата от 25 mg. Enbrel 25 mg има значимо превъзходство спрямо метотрексат за скорвете за ерозиите както на 12-я, така и на 24-я месец. Разликите в TSS и JSN не са статистически значими между метотрексат и Enbrel 25 mg. Резултатите са показани на фигурата по-долу.

Рентгенографска прогресия: сравнение на Enbrel спрямо метотрексат при пациенти с РА с давност < 3 години



При едно друго активно-контролирано, двойносляпо, рандомизирано проучване са сравнени клиничната ефикасност, безопасността и рентгенографската прогресия при пациенти с РА, лекувани само с Enbrel (25 mg два пъти седмично), само с метотрексат (7,5 до 20 mg седмично, медиана на дозата 20 mg) и на комбинация от Enbrel и метотрексат, започнати едновременно, при 682 възрастни пациенти с активен ревматоиден артрит с давност от 6 месеца до 20 години (медиана 5 години), които са имали по-лош от задоволителния отговор към поне 1 модифициращо болестта антиревматично средство (МБАРС) с изключение на метотрексат.

Пациентите в терапевтичната група на Enbrel в комбинация с метотрексат имат значимо по-големи ACR 20, ACR 50, ACR 70 отговори и подобрене на скорвете DAS и HAQ както на 24-та, така и на 52-та седмица от пациентите в която и да е от групите на самостоятелна терапия (резултатите са показани в таблицата по-долу). След 24 месеца са наблюдавани също значими предимства за Enbrel в комбинация с метотрексат в сравнение с монотерапията с Enbrel и монотерапията с метотрексат.

Резултати за клинична ефикасност на 12-я месец: сравнение на Enbrel спрямо метотрексат спрямо Enbrel в комбинация с метотрексат при пациенти с РА с давност от 6 месеца до 20 години

Крайна точка	Метотрексат (n = 228)	Enbrel (n = 223)	Enbrel + Метотрексат (n = 231)
ACR отговори^a			
ACR 20	58,8%	65,5%	74,5% ^{†,φ}
ACR 50	36,4%	43,0%	63,2% ^{†,φ}
ACR 70	16,7%	22,0%	39,8% ^{†,φ}
DAS			
Изходен скор ^b	5,5	5,7	5,5
Скор на седмица 52 ^b	3,0	3,0	2,3 ^{†,φ}
Ремисия ^c	14%	18%	37% ^{†,φ}

Резултати за клинична ефикасност на 12-я месец: сравнение на Enbrel спрямо метотрексат спрямо Enbrel в комбинация с метотрексат при пациенти с РА с давност от 6 месеца до 20 години

Крайна точка	Метотрексат (n = 228)	Enbrel (n = 223)	Enbrel + Метотрексат (n = 231)
HAQ			
Изходно ниво	1,7	1,7	1,8
Седмица 52	1,1	1,0	0,8 ^{†,φ}

a: Пациентите, които не завършват 12 месеца в проучването, се приемат за не-респондери.

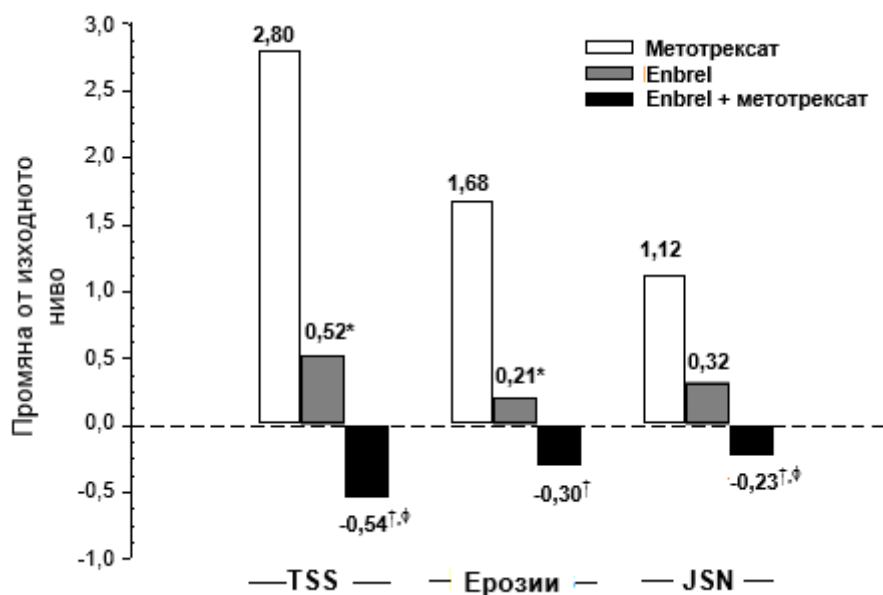
b: Стойностите за Скората за активност на заболяването (DAS) са средни.

c: Ремисията се дефинира като DAS < 1,6

Чифтово сравнение на p-стойности: † = p < 0,05 за сравненията на Enbrel + метотрексат спрямо метотрексат и φ = p < 0,05 за сравненията на Enbrel + метотрексат спрямо Enbrel

Рентгенографската прогресия след 12 месеца е значимо по-малка в групата на Enbrel отколкото в групата на метотрексат, докато комбинацията е значимо по-добра от който и да е вид монотерапия при забавяне на рентгенографската прогресия (вж. фигурата по-долу).

Рентгенографска прогресия: сравнение на Enbrel спрямо метотрексат спрямо Enbrel в комбинация с метотрексат при пациенти с РА с давност от 6 месеца до 20 години (резултати на 12-я месец)



Чифтово сравнение на p-стойности: * = p < 0,05 за сравнения на Enbrel спрямо метотрексат, † = p < 0,05 за сравнения на Enbrel + метотрексат спрямо метотрексат, и φ = p < 0,05 за сравнения на Enbrel + метотрексат спрямо Enbrel

След 24 месеца са наблюдавани също значими предимства за Enbrel в комбинация с метотрексат в сравнение с монотерапията с Enbrel и монотерапията с метотрексат. По подобен начин значимите предимства за монотерапията с Enbrel в сравнение с монотерапията с метотрексат също се наблюдават след 24 месеца.

При един анализ, при който всички отпаднали от проучването пациенти по каквато и да е причина се разглеждат като имащи прогресия, процентът на пациентите без прогресия (промяна в TSS ≤ 0,5) на 24-я месец е по-висок в групата на Enbrel в комбинация с метотрексат в сравнение с групите само на Enbrel и само на метотрексат (съответно 62%, 50% и 36%; p < 0,05). Разликата между Enbrel самостоятелно и метотрексат самостоятелно също е значима (p < 0,05). Измежду пациентите, които завършват пълни 24 месеца на терапия при проучването, честотите на липса на прогресия са съответно 78%, 70% и 61%.

Безопасността и ефикасността на 50 mg Enbrel (две s.c. инжекции от 25 mg), прилаган веднъж седмично, са оценени при едно двойносляпо, плацебо-контролирано проучване при 420 пациенти с активен РА. При това проучване 53 пациенти получават плацебо, 214 пациенти получават 50 mg Enbrel веднъж седмично, а 153 пациенти получават 25 mg Enbrel два пъти седмично. Профилите на безопасност и ефикасност на двата вида лечебни схеми с Enbrel са сравними на 8-та седмица по ефектите си върху признаците и симптомите на РА. Данните на 16-та седмица не показват сравнимост (не по-малка ефективност) между двете схеми. Еднократна инжекция от 50 mg/ml Enbrel се оказва биоеквивалентна на две едновременно приложени инжекции по 25 mg/ml.

Възрастни пациенти с псориатичен артрит

Ефикасността на Enbrel е оценена в едно рандомизирано, двойносляпо, плацебо-контролирано проучване при 205 пациенти с псориатичен артрит. Пациентите са между 18 и 70-годишна възраст и имат активен псориатичен артрит (≥ 3 подути стави и ≥ 3 болезнени стави) в поне една от следните форми: (1) засягане на дисталните интерфалангеални (DIP) стави; (2) полиартрит (липса на ревматоидни възли и наличие на псориазис); (3) мутилиращ артрит; (4) асиметричен псориатичен артрит; или (5) спондилит-подобна анкилоза. Пациентите имат също плакатен псориазис с квалифицираща таргетна лезия с диаметър ≥ 2 cm. Пациентите са лекувани преди това с НСПВС (86%), МБАРС (80%) и кортикостероиди (24%). Пациентите, които понастоящем са на лечение с метотрексат (стабилни за ≥ 2 месеца), могат да продължат на стабилна доза от ≤ 25 mg/седмица метотрексат. Прилагани са s.c. дози от 25 mg от Enbrel (въз основа на проучванията за установяване на дозата при пациенти с ревматоиден артрит) или плацебо два пъти седмично за 6 месеца. В края на двойносляпото проучване пациентите са имали възможност да се включат в дългосрочно открито продължаващо проучване с общо времетраене две години.

Клиничните отговори са изразени като процент от пациентите, постигащи ACR 20, 50 и 70 отговор, и проценти подобрене според критериите за отговор при псориатичен артрит (PsARC). Резултатите са обобщени в таблицата по-долу.

Отговори на пациентите с псориатичен артрит при едно плацебо-контролирано проучване		
Отговор с псориатичен артрит	Процент от пациентите	
	Плацебо n = 104	Enbrel ^a n = 101
ACR 20		
3-я месец	15	59 ^b
Месец 6	13	50 ^b
ACR 50		
3-я месец	4	38 ^b
Месец 6	4	37 ^b
ACR 70		
3-я месец	0	11 ^b
Месец 6	1	9 ^c
PsARC		
3-я месец	31	72 ^b
Месец 6	23	70 ^b

a: 25 mg Enbrel s.c. два пъти седмично

b: $p < 0,001$, Enbrel спрямо плацебо

c: $p < 0,01$, Enbrel спрямо плацебо

Сред пациентите с псориатичен артрит, които получават Enbrel, клиничните отговори са явни по време на първата визита (4 седмици) и се поддържат през 6-те месеца на терапията. Enbrel е

значимо по-добър от плацебото по всички мерки за активност на заболяването ($p < 0,001$), а отговорите са сходни със и без съпътстваща терапия с метотрексат. Качеството на живот при пациенти с псориатичен артрит е оценено във всеки времеви момент чрез индекса за инвалидност на HAQ. Скорът от индекса за инвалидност е подобрен значително във всички времеви моменти при пациенти с псориатичен артрит, лекувани с Enbrel, в сравнение с плацебо ($p < 0,001$).

Рентгенографските изменения са оценени в проучването на псориатичен артрит.

Рентгенографски снимки на ръце и китки са правени на изходното ниво и на 6, 12 и 24 месец. Измененият скор TSS на 12 месеца е даден в таблицата по-долу. При един анализ, при който всички отпаднали от проучването пациенти по каквато и да е причина се разглеждат като имащи прогресия, процентът на пациентите без прогресия (промяна в TSS $\leq 0,5$) на 12-я месец е по-висок в групата на Enbrel в сравнение с групата на плацебо (респективно 73% спрямо 47%, $p \leq 0,001$). Ефектът на Enbrel върху рентгенографската прогресия се запазва при пациенти, които продължават с лечение през втората година. Забавянето на увреждането на периферните стави се наблюдава при пациенти със засягане на ставите от симетричен полиартрит.

Средногодишна (SE) промяна от изходното ниво в общия скор (Total Sharp Score)

Време	Плацебо (n = 104)	Етанерцепт (n = 101)
Месец 12	1,00 (0,29)	-0,03 (0,09) ^a

SE = стандартна грешка

a. $p = 0,0001$

Лечението с Enbrel води до подобрене на физическата функция по време на двойнослепия период и тази полза се запазва по време на по-продължителната експозиция от максимум 2 години.

Липсват достатъчно доказателства за ефикасността на Enbrel при пациенти с подобни на анкилозиращ спондилит и на инвалидизиращ артрит псориатични артропатии поради малкия брой изследвани пациенти.

Не е провеждано проучване при пациенти с псориатичен артрит чрез използване на схема на прилагане с 50 mg веднъж седмично. Доказателствата за ефикасност на схемата на прилагане веднъж дневно при тази група пациенти се основават на данните от проучването при пациентите с анкилозиращ спондилит.

Възрастни пациенти с анкилозиращ спондилит

Ефикасността на Enbrel при анкилозиращ спондилит е оценена в 3 рандомизирани, двойнослепи проучвания, сравняващи приложението на 25 mg Enbrel два пъти седмично с плацебо. Набрани са общо 401 пациенти, от които 203 са лекувани с Enbrel. Най-голямото от тези проучвания ($n=277$) набира пациенти, които са между 18 и 70-годишна възраст и имат активен анкилозиращ спондилит, дефиниран скор по визуална аналогова скала (VAS) от ≥ 30 за средна продължителност и интензитет на сутрешната скованост плюс VAS скор от ≥ 30 за поне 2 от следните 3 параметри: обща оценка на пациента, средната от стойностите на VAS за нощна гръбначна болка и обща гръбначна болка, средното от 10-те въпроса от Функционален индекс на Бат за анкилозиращ спондилит (Bath Ankylosing Spondylitis Functional Index) (BASFI). Пациентите, получаващи МБАРС, НСПВС или кортикостероиди, могат да ги продължат в стабилни дози. Пациентите с пълна анкилоза на гръбначния стълб не са включени в проучването. Прилагани са дози от 25 mg Enbrel (въз основа на проучванията за определяне на дозата при пациенти с ревматоиден артрит) или плацебо подкожно два пъти седмично за 6 месеца на 138 пациенти.

Първичната мярка за ефикасност (ASAS 20) е $\geq 20\%$ подобрене по поне 3 от 4 от домейните на Assessment in Ankylosing Spondylitis (ASAS) (обща оценка на пациентите, болка в гърба, BASFI и възпаление) и липса на влошаване в оставащия домейн. Отговорите ASAS 50 и 70 използват същите критерии със съответно 50% подобрене или 70% подобрене.

В сравнение с плацебо лечението с Enbrel води до значими подобрения в ASAS 20, ASAS 50 и ASAS 70 до 2 седмици след започване на терапията.

Отговори на пациентите с анкилозиращ спондилит при едно плацебо-контролирано проучване		
	Процент от пациентите	
Отговор на анкилозиращия спондилит	Плацебо N = 139	Enbrel N = 138
ASAS 20		
2 седмици	22	46 ^a
3 месеца	27	60 ^a
6 месеца	23	58 ^a
ASAS 50		
2 седмици	7	24 ^a
3 месеца	13	45 ^a
6 месеца	10	42 ^a
ASAS 70:		
2 седмици	2	12 ^b
3 месеца	7	29 ^b
6 месеца	5	28 ^b
a: p < 0,001, Enbrel спрямо плацебо		
b: p = 0,002, Enbrel спрямо плацебо		

Измежду пациентите с анкилозиращ спондилит, които получават Enbrel, клиничните отговори са явни по време на първата визита (2 седмици) и се поддържат през 6-те месеца на терапията. Отговорите са сходни при пациентите, които получават или не получават съпътстващо лечение на изходното ниво.

Подобни резултати са получени и при 2-те по-малки проучвания с анкилозиращ спондилит.

При четвъртото проучване безопасността и ефикасността на 50 mg Enbrel (две s.c. инжекции от 25 mg), прилагани веднъж седмично, спрямо 25 mg Enbrel, прилагани два пъти седмично, са оценени при едно двойносляпо, плацебо-контролирано проучване при 356 пациенти с активен анкилозиращ спондилит. Профилите на безопасност и ефикасност на схемите с 50 mg веднъж седмично и 25 mg два пъти седмично са сходни.

Възрастни пациенти с аксиален спондилоартрит без рентгенографски промени

Проучване 1

Ефикасността на Enbrel при пациенти с аксиален спондилоартрит без рентгенографски промени (non-radiographic axial spondyloarthritis, nr-AxSpa) е оценена в рандомизирано, 12-седмично, двойносляпо, плацебо-контролирано проучване. Проучването оценява 215 възрастни пациенти (модифицирана “intent-to-treat” (ITT) популация) с активен nr-AxSpa (възраст от 18 до 49 години), определени като онези пациенти, които отговарят на критериите за аксиален спондилоартрит по класификацията на ASAS, но не и на модифицираните нюйоркски критерии за АС. Изисква се също пациентите да имат недостатъчен отговор или непоносимост към две или повече НСПВС. През двойнослепия период пациентите приемат Enbrel 50 mg седмично или плацебо за 12 седмици. Първичната мярка за ефикасност (ASAS 40) е 40% подобрение по най-малко три от четирите домейна на ASAS и липса на влошаване в оставащия домейн. Двойнослепият период е последван от открит период, през който всички пациенти приемат Enbrel 50 mg седмично за максимум допълнителни 92 седмици. На изходно ниво и на седмица 12

и 104 се провеждат изследвания с ЯМР на сакроилиачната става и гръбначния стълб за оценка на възпалението.

В сравнение с плацебо лечението с Enbrel води до статистически значимо подобрене в ASAS 40, ASAS 20 и ASAS 5/6. Наблюдава се и значимо подобрене на частичната ремисия по ASAS и BASDAI 50. Резултатите на седмица 12 са показани в таблицата по-долу.

Отговор по отношение на ефикасността в плацебо-контролирано проучване при nrAxSpa: дял на пациентите, достигнали крайните точки

Клинични отговори през двойнослепия период на седмица 12	Плацебо N = 106 до 109*	Enbrel N = 103 до 105*
ASAS** 40	15,7	32,4 ^b
ASAS 20	36,1	52,4 ^c
ASAS 5/6	10,4	33,0 ^a
Частична ремисия по ASAS	11,9	24,8 ^c
BASDAI***50	23,9	43,8 ^b

* Някои пациенти не предоставят пълни данни за всяка от крайните точки.

**ASAS = Международно дружество за оценка на спондилоартрит (Assessments in Spondyloarthritis International Society)

***Индекс за активност на заболяването анкилозиращ спондилит по Бат (Bath Ankylosing Spondylitis Disease Activity Index, BASDAI)

a: $p < 0,001$, b: $< 0,01$ и c: $< 0,05$ съответно между Enbrel и плацебо

На седмица 12 при пациентите, приемащи Enbrel, има статистически значимо подобрене на оценката според критериите на Канадския консорциум за изследване на спондилоартрит (Spondyloarthritis Research Consortium of Canada, SPARCC) за сакроилиачната става, измерено чрез ЯМР. Коригираното средно изменение спрямо изходната стойност е 3,8 за лекуваните с Enbrel (n = 95) спрямо 0,8 за приемалите плацебо (n = 105) пациенти ($p < 0,001$). На седмица 104 средното изменение от изходно ниво по критериите на SPARCC, измерено чрез ЯМР, за всички пациенти, лекувани с Enbrel, е било 4,64 за сакроилиачната става (n = 153) и 1,40 за гръбначния стълб (n = 154).

Enbrel демонстрира статистически значимо по-голямо подобрене на седмица 12 спрямо изходната стойност в сравнение с плацебо при повечето оценки на свързаното със здравословното състояние качество на живот и физическите функции, включително функционалния индекс при анкилозиращ спондилит по Бат (Bath Ankylosing Spondylitis Functional Index, BASFI), общата оценка на здравословното състояние по EuroQol 5D и оценката на физическия компонент по SF-36.

Клиничните отговори сред пациентите с nr-AxSpa, приемали Enbrel, са видни към момента на първата визита (2 седмици) и се запазват през 2-те години лечение. Подобриенето в качеството на живот и физическите функции, свързано със здравословното състояние, също се запазва през 2-те години лечение. Данните от 2-те години не разкриват нови находки, свързани с безопасността. На седмица 104, 8 от участниците са имали прогресия до Степен 2 (двустранно), оценена чрез рентгенографско изследване, според модифицираните Нюйоркски критерии за радиологичност (New York Radiological Grade), показателно за аксиална спондилоартропатия.

Проучване 2

Многоцентрово, открито проучване, фаза 4, с 3 периода за оценка на оттегляне от лечението и повторното лечение с Enbrel при пациенти с активен nr-AxSpa, при които е постигнат адекватен отговор (неактивното заболяване е дефинирано като Скор за активност на заболяването анкилозиращ спондилит (Ankylosing Spondylitis Disease Activity Score, ASDAS) C-реактивен протеин (CRP) под 1,3) след 24 седмици лечение.

209 възрастни пациенти с активен nr-AxSpa (на възраст от 18 до 49 години), дефинирани като пациенти, отговарящи на критериите за класифициране по Международното дружество за оценка

на спондилоартрита (Assessments in Spondyloarthritis International Society, ASAS) на аксиален спондилоартрит (но неотговарящи на модифицираните Нюйоркски критерии за АС), с положителни находки при ЯМР (активно възпаление при ЯМР, предполагащо във висока степен сакроилеит, свързан със SpA) и/или положителен hsCRP (дефинирано като високочувствителен C-реактивен протеин [hsCRP] > 3 mg/l), както и с наличие на активни симптоми, дефинирани чрез ASDAS CRP по-висок или равен на 2,1, те при скрининговата визита, получават открито Enbrel 50 mg седмично плюс установеното основно лечение с НСПВС при оптималната поносима противовъзпалителна доза, за 24 седмици през период 1. Изисква се също пациентите да имат недостатъчен отговор или непоносимост към две или повече НСПВС. На седмица 24, 119 (57%) пациенти постигат неактивно заболяване и влизат в период 2 – фаза на оттегляне от лечението с продължителност 40 седмици, през която приемът на етанерцепт от участниците е прекратен, но се поддържа основното лечение с НСПВС. Първичният измерител на ефикасността е поява на обостряне (дефинирано като ASDAS-CYE (скорост на утаяване на еритроцитите), по-висока или равна на 2,1) в рамките на 40 седмици след оттегляне от лечението с Enbrel. Пациентите, при които се наблюдава обостряне, са лекувани с Enbrel 50 mg седмично за 12 седмици (период 3).

През период 2 процентът на пациентите с ≥ 1 обостряне се увеличава от 22% (25/112) на седмица 4 на 67% (77/115) на седмица 40. Общо 75% (86/115) от пациентите получават обостряне в някаква времева точка в рамките на 40 седмици след оттегляне от лечението с Enbrel.

Основната вторична цел на проучване 2 е да се изчисли времето до обостряне след оттегляне на Enbrel и допълнително да се сравни времето до обостряне спрямо пациентите от проучване 1, които отговарят на изискванията за включване във фазата на оттегляне от лечението на проучване 2 и продължават лечението с Enbrel.

Медианата на времето до обостряне след оттегляне от лечението с Enbrel е 16 седмици (95% CI: 13 – 24 седмици). По-малко от 25% от пациентите в проучване 1, при които няма оттегляне от лечението, получават обостряне през съответните 40 седмици, както в период 2 на проучване 2. Времето до обостряне е статистически значимо по-кратко при участниците с прекратяване на лечението с Enbrel (проучване 2) в сравнение с участниците, които получават непрекъснато лечение с етанерцепт (проучване 1), $p < 0,0001$.

От 87-те пациенти, които влизат в период 3 и са лекувани с Enbrel 50 mg седмично за 12 седмици, 62% (54/87) постигат отново неактивно заболяване, като 50% от тях го постигат отново в рамките на 5 седмици (95% CI: 4 – 8 седмици).

Възрастни пациенти с плакетен псориазис

Enbrel се препоръчва за употреба при пациенти, както е дефинирано в точка 4.1. Пациентите, които „не успяват да отговорят“ в таргетната група, са дефинирани чрез недостатъчен отговор (PASI < 50 или PGA по-слаб от добър) или влошаване на заболяването по време на лечението, и които са получавали адекватна доза за достатъчно дълго време, за да се оцени отговора с поне една от трите налични основни видове системна терапия.

Ефикасността на Enbrel спрямо другите видове системна терапия при пациентите с умерено тежък до тежък псориазис (отговарящи на други видове системна терапия) не е оценявана при проучвания директно сравняващи Enbrel с други видове системна терапия. Вместо това безопасността и ефикасността на Enbrel са оценени при четири рандомизирани, двойнослепи, плацебо-контролирани проучвания. Първичната крайна точка за ефикасност и при четирите проучвания е частта от пациентите във всяка лечебна група, които постигат PASI 75 (т.е. поне 75% подобрене на скората от Psoriasis Area and Severity Index от изходното ниво) на 12-ата седмица.

Проучване 1 е фаза 2 проучване при пациенти с активен, но клинично стабилен плакетен псориазис, засягащ $\geq 10\%$ от повърхността на тялото, които са на възраст ≥ 18 години. Сто и дванадесет (112) пациенти са рандомизирани да получават доза от 25 mg Enbrel ($n=57$) или плацебо ($n=55$) два пъти седмично за 24 седмици.

Проучване 2 оценява 652 пациенти с хроничен плакaten псориазис, като използва същите критерии за включване както проучване 1 с добавяне на минимална площ на псориазиса и индекс на тежест (PASI) 10 при скрининга. Enbrel се прилага в дози от 25 mg веднъж седмично, 25 mg два пъти седмично или 50 mg два пъти седмично за 6 последователни месеца. По време на първите 12 седмици от двойнослепия лечебен период пациентите получават плацебо или една от горните три дози Enbrel. След 12 седмици лечение пациентите в групата на плацебо започват заслепено лечение с Enbrel (25 mg два пъти седмично), а пациентите в групата на активно лечение продължават до 24-та седмица на дозата, към която първоначално са рандомизирани.

Проучване 3 оценява 583 пациенти и има същите критерии за включване както проучване 2. Пациентите в това проучване получават доза от 25 mg или 50 mg Enbrel или плацебо два пъти седмично за 12 седмици и след това всички пациенти получават открито лечение с 25 mg Enbrel два пъти седмично за допълнителни 24 седмици.

Проучване 4 оценява 142 пациенти и има същите критерии за включване като проучвания 2 и 3. Пациентите в това проучване получават доза от 50 mg Enbrel или плацебо веднъж седмично за 12 седмици и след това всички пациенти получават открито лечение с 50 mg Enbrel веднъж седмично за допълнителни 12 седмици.

При проучване 1 в групата на лечение с Enbrel значимо по-голяма част от пациентите са с PASI 75 отговор на 12-та седмица (30%) в сравнение с групата, получаваща плацебо (2%) ($p < 0,0001$). На 24-та седмица 56% от пациентите в групата, лекувана с Enbrel, са постигнали PASI 75 в сравнение с 5% от получаващите плацебо пациенти. Основните резултати от проучвания 2, 3 и 4 са показани по-долу.

Отговори на пациентите с псориазис при проучвания 2, 3 и 4

Отговор (%)	-----Проучване 2----- -----				----- Проучване 3----- --			-----Проучване 4-- -----			
	Плацебо n = 166 сед. 12	-----Enbrel----- -				Плацебо n = 193 сед. 12	-----Enbrel-- -----		Плацебо n = 46 сед. 12	-----Enbrel--- ---	
		25 mg ДПС n = 162 сед. 12	50 mg ДПС n = 162 сед. 12	25 mg ДПС n = 164 сед. 24 ^a	50 mg ДПС n = 164 сед. 24 ^a		25 mg ДПС n = 196 сед. 12	50 mg ДПС n = 196 сед. 12		50 mg BC n = 90 сед. 24 ^a	50 mg BC n = 90 сед. 24 ^a
PASI 50	14	58*	70	74*	77	9	64*	77*	9	69*	83
PASI 75	4	34*	44	49*	59	3	34*	49*	2	38*	71
DSGA ^b , чист или почти чист	5	34*	39	49*	55	4	39*	57*	4	39*	64

* $p \leq 0,0001$ в сравнение с плацебо

a. Не са правени статистически сравнения с плацебо на 24-ата седмица при проучвания 2 и 4, тъй като изходната група на плацебо започва да получава Enbrel 25 mg ДПС или 50 mg веднъж седмично от 13-ата седмица до 24-ата седмица.

b. Dermatologist Static Global Assessment. Чист или почти чист се дефинира като 0 или 1 по скалата от 0 до 5.

Измежду пациентите с плакaten псориазис, които получават Enbrel, значими отговори, в сравнение с плацебо, са видими по време на първата визита (2 седмици) и се поддържат през 24-те седмици от терапията.

Проучване 2 има период на отнемане на лекарството, по време на който пациентите, достигнали подобрене на PASI от най-малко 50% на 24-та седмица, спират лечението. Пациентите са наблюдавани без лечение за поява на ребаунд ефект ($PASI \geq 150\%$ от изходния) и за времето на рецидива (дефиниран като загуба на поне половината от постигнатото подобрене между изходното ниво и 24-та седмица). По време на периода на отнемане симптомите на псориазиса постепенно се появяват отново с медиана на времето до рецидива на заболяването от 3 месеца. Не се наблюдават ребаунд пристъп на заболяването и свързани с псориазиса сериозни нежелани реакции. Има известни доказателства в подкрепа на ползата от повторно лечение с Enbrel при пациенти, отговарящи първоначално на лечението.

При проучване 3 повечето пациенти (77%), които първоначално са рандомизирани на 50 mg два пъти седмично и са имали повишаване на дозата Enbrel на 12-та седмица до 25 mg два пъти седмично, поддържат своя PASI 75 отговор до 36-та седмица. За пациентите, които получават 25 mg два пъти седмично по време на проучването, PASI 75 отговорът продължава да се подобрява между седмици 12 и 36.

При проучване 4 в групата на лечение с Enbrel по-голям дял от пациентите са с PASI 75 в седмица 12 (38%) в сравнение с групата, получаваща плацебо (2%) ($p < 0,0001$). За пациентите, получавали 50 mg веднъж седмично през цялото проучване, отговорите за ефикасност продължават да се подобряват, като 71% постигат PASI 75 на 24-ата седмица.

В продължителни (до 34 месеца) открити проучвания, при които Enbrel се прилага без прекъсване, клиничните отговори се запазват и безопасността е сравнима с по-краткосрочните проучвания.

Анализът на данните от клиничните проучвания не разкрива никакви болестни характеристики на изходно ниво, които биха помогнали на лекарите в избора на най-подходящия вариант на прилагане (с прекъсване или без прекъсване). Следователно изборът на лечение със или без прекъсване трябва да се базира на преценката на лекаря и нуждите на отделния пациент.

Антитела срещу Enbrel

Открити са антитела срещу етанерцепт в серума на някои пациенти, лекувани с етанерцепт. Всички антитела не са неутрализиращи и по правило са преходни. По всяка вероятност няма връзка между развитието на антитела и клиничния отговор или нежеланите реакции.

При пациенти, лекувани с одобрени дози етанерцепт в клинични проучвания с продължителност до 12 месеца, кумулативният процент на антителата срещу етанерцепт е приблизително 6% от пациентите с ревматоиден артрит, 7,5% от пациентите с псориазис, 2% от пациентите с анкилозиращ спондилит, 7% от пациентите с псориазис, 9,7% от лицата с псориазис в детска възраст и 4,8% от пациентите с ювенилен идопатичен артрит.

Частта на пациентите, които развиват антитела срещу етанерцепт при по-продължителни проучвания (до 3,5 години), се увеличава с времето, в съответствие с очакванията. Поради преходния им характер обаче, честотата на антителата, открити във всяка точка за оценка, обикновено е под 7% при пациенти с ревматоиден артрит и при пациенти с псориазис.

В едно дългосрочно проучване при псориазис, в което пациентите получават 50 mg два пъти седмично в продължение на 96 седмици, честотата на антителата, наблюдавани във всяка точка за оценка, е приблизително 9%.

Педиатрична популация

Педиатрични пациенти с ювенилен идиопатичен артрит

Безопасността и ефикасността на Enbrel са оценени при едно проучване от две части при 69 деца с протичащ като полиартикуларен ювенилен идиопатичен артрит, които имат различно по вид начало на ювенилния идиопатичен артрит (полиартрит, олигоартрит, системна форма). Набрани са пациенти на възраст от 4 до 17 години с умерена до тежка активност на протичащия като полиартикуларен ювенилен идиопатичен артрит, които са рефрактерни или с непоносимост към метотрексат. Пациентите остават на постоянна доза от едно нестероидно противовъзпалително средство и/или преднизон ($< 0,2 \text{ mg/kg/ден}$ или максимум 10 mg). При част 1 всички пациенти получават $0,4 \text{ mg/kg}$ (максимум 25 mg на доза) Enbrel подкожно два пъти седмично. При част 2 пациентите с клиничен отговор на 90. ден са рандомизирани да останат на Enbrel или да получават плацебо за четири месеца и се оценяват за пристъп на заболяването. Отговорите са измерени чрез ACR Pedi 30, определена като $\geq 30\%$ подобрене в поне три от шест и $\geq 30\%$ влошаване в не повече от един от шест основни критерия на JRA, включително брой на засегнатите стави, ограничение на движението, общи оценки на лекаря и пациента/родителя, функционална оценка и скорост на утаяване на еритроцитите (СУЕ). Пристъп на заболяването се дефинира като $\geq 30\%$ влошаване на три от шест основни критерия на JRA и $\geq 30\%$ подобрене на не повече от един от шестте основни критерия на JRA и минимум две засегнати стави.

При част 1 от проучването 51 от 69 (74%) пациенти показват клиничен отговор и влизат в част 2. При част 2, 6 от 25 (24%) пациенти, оставащи на Enbrel, получават пристъп на заболяването в сравнение с 20 от 26 (77%) пациенти, получаващи плацебо ($p=0,007$). От началото на част 2 средното време до пристъпа е ≥ 116 дни за пациентите, които получават Enbrel, и 28 дни за пациентите, които поучават плацебо. Някои от пациентите, които показват клиничен отговор на 90. ден и влизат в част 2 на проучването, като остават на Enbrel, продължават да се подобряват от 3-я месец до 7-я месец, докато тези, получаващи плацебо, не се подобряват.

При едно открито продължение на проучването, 58 педиатрични пациенти от гореописаното проучване (на възраст 4 и повече години към момента на включване), продължават да получават Enbrel в продължение на до 10 години. Честотите на сериозните нежелани реакции и сериозните инфекции не са се повишили при продължителна експозиция.

Дългосрочната безопасност на монотерапията с Enbrel ($n=103$), Enbrel плюс метотрексат ($n=294$) или монотерапията с метотрексат ($n=197$) е оценена в продължение на до 3 години в регистър, включващ 594 деца с ювенилен идиопатичен полиартрит на възраст от 2 до 18 години, 39 от които са на възраст от 2 до 3 години. Като цяло, инфекции са по-често съобщавани при пациенти, лекувани с етанерцепт в сравнение само с метотрексат самостоятелно ($3,8$ спрямо 2%) и инфекциите, свързани с употребата на етанерцепт са от по-тежко естество.

В друго открито проучване с едно рамо ($n=127$), 60 пациенти с разширен олигоартрит (РО) (15 пациенти на възраст от 2 до 4 години, 23 пациенти на възраст от 5 до 11 години и 22 пациенти на възраст от 12 до 17 години), 38 пациенти с ентезит-свързан артрит (от 12 до 17 години) и 29 пациенти с псориаатичен артрит (от 12 до 17 години), са лекувани с Enbrel с доза от $0,8 \text{ mg/kg}$ (до максимум 50 mg на доза), прилагана веднъж седмично в продължение на 12 седмици. Във всеки от подтипозите ЮИА, повечето пациенти отговарят на ACR Pedi 30 критериите и показват клинично подобрене във вторичните крайни точки като брой на болезнените стави и общата оценка на лекаря. Профилът на безопасност съответства на наблюдавания в другите проучвания при ЮИА.

От 127 пациенти в основното проучване 109 участват в открито продължение на проучването и са проследени за допълнителни 8 години за общо до 10 години. В края на продължението на проучването 84/109 (77%) пациенти завършват проучването; 27 (25%), докато активно приемат Enbrel, 7 (6%) са оттеглени от лечението поради леко/неактивно заболяване; 5 (5%) започват отново Enbrel след по-ранно оттегляне от лечението; а 45 (41%) спират Enbrel (но остават под наблюдение); 25/109 (23%) пациенти прекратяват окончателно участието си в проучването. Постигнатите подобрения на клиничния статус в основното проучване по принцип се поддържат

за всички крайни точки за ефикасност по време на целия период на проследяване. Пациентите, активно приемащи Enbrel, имат възможност да се включат в незадължителен период на оттегляне-повторно лечение, след като се включат в продължението на проучването въз основа на изследователската оценка на клиничния отговор. 30 пациенти влизат в периода на оттегляне. При 17 пациенти се съобщава за обостряне (дефинирано като $\geq 30\%$ влошаване на най-малко 3 от 6 ACR Pedi компонента с $\geq 30\%$ подобрене на не повече от 1 от оставащите 6 компонента и най-малко 2 активни стави); медианата на времето до обостряне след оттегляне на Enbrel е 190 дни. 13 пациенти са лекувани отново и медианата на времето до повторно лечение след оттегляне е изчислена на 274 дни. Поради малкия брой данни тези резултати трябва да се интерпретират с повишено внимание.

Профилът на безопасност съответства на наблюдавания в основното проучване.

Не са извършвани проучвания при пациенти с ювенилен идиопатичен артрит за оценка на ефектите на продължената терапия с Enbrel при пациенти, които не отговарят в рамките на 3 месеца след започване на лечение с Enbrel. В допълнение не са извършвани проучвания за оценка на ефектите от намаляване на препоръчителната доза Enbrel след дългосрочна употреба при пациенти с ювенилен идиопатичен артрит.

Педиатрични пациенти с плакатен псориазис

Ефикасността на Enbrel е оценена в едно рандомизирано, двойносляпо, плацебо-контролирано проучване при 211 педиатрични пациенти на възраст от 4 до 17 години с умерен до тежък плакатен псориазис (дефиниран чрез sPGA скор ≥ 3 , включващ $\geq 10\%$ от BSA, и PASI ≥ 12). Включените пациенти са с анамнеза за получена фототерапия или системна терапия или са неадекватно контролирани с локална терапия.

Пациентите получават Enbrel 0,8 mg/kg (до 50 mg) или плацебо веднъж седмично за 12 седмици. На 12-ата седмица повече пациенти, рандомизирани на Enbrel, имат положителен отговор за ефикасност (напр., PASI 75), отколкото рандомизираните на плацебо.

Резултати при плакатен псориазис в детска възраст за 12 седмици

	Enbrel	
	0,8 mg/kg веднъж седмично	
	(N = 106)	Плацебо (N = 105)
PASI 75, n (%)	60 (57%) ^a	12 (11%)
PASI 50, n (%)	79 (75%) ^a	24 (23%)
sPGA “чисто” или “минимално”, n (%)	56 (53%) ^a	14 (13%)

Съкращение: sPGA-static Physician Global Assessment

a. $p < 0,0001$ в сравнение с плацебо

След 12-седмичния период на двойносляпо лечение всички пациенти получават Enbrel 0,8 mg/kg (до 50 mg) веднъж седмично допълнително за още 24 седмици. Отговорите, наблюдавани в открития период, са подобни на наблюдаваните в двойнослепия период.

По време на период на рандомизирано отнемане значително повече пациенти, повторно рандомизирани на плацебо, претърпяват рецидив на заболяването (загуба на PASI 75 отговора) в сравнение с пациенти, повторно рандомизирани на Enbrel. При продължаване на терапията отговорите се запазват до максимум 48 седмици.

Дългосрочната безопасност и ефективност на Enbrel 0,8 mg/kg (до 50 mg) веднъж седмично са оценени в отворено разширено проучване със 181 педиатрични пациенти с плакатен псориазис в продължение на 2 години след 48-та седмица, дискутирана по-горе. Дългосрочният опит с Enbrel обикновено е сравним с оригиналното 48-седмично проучване и не предоставя нови данни за безопасност.

5.2 Фармакокинетични свойства

Стойностите на етанерцепт в серума са определяни чрез метода Ензимно-свързан имуносорбентен тест (ELISA), който може да открива реагиращите с ELISA продукти на разпад, както и изходното съединение.

Абсорбция

Етанерцепт се абсорбира бавно от мястото на подкожната инжекция, като достига максимална концентрация приблизително 48 часа след еднократна доза. Абсолютната бионаличност е 76%. При двукратно седмично прилагане се очаква стационарните концентрации да са приблизително два пъти над наблюдаваните след единични дози. След еднократна подкожна доза от 25 mg Enbrel средната максимална серумна концентрация, наблюдавана при здрави доброволци, е $1,65 \pm 0,66 \mu\text{g/ml}$ и площта под кривата е $235 \pm 96,6 \mu\text{g}\cdot\text{hr/ml}$.

Профилите на средните серумни концентрации в стационарно състояние при лекувани пациенти с РА са C_{max} 2,4 mg/l, спрямо 2,6 mg/l, C_{min} 1,2 mg/l, спрямо 1,4 mg/l и парциална AUC 297 mgh/l, спрямо 316 mgh/l, съответно за 50 mg Enbrel веднъж седмично (n=21), спрямо 25 mg Enbrel два пъти седмично (n=16). При едно открито кръстосано проучване с еднократна доза и два вида лечение при здрави доброволци, етанерцепт, прилаган като еднократна инжекция от 50 mg/ml, се оказва биоеквивалентен на две едновременно приложени инжекции по 25 mg/ml.

При един популационен фармакокинетичен анализ при пациенти с анкилозиращ спондилит AUC на етанерцепт в стационарно състояние са съответно $466 \mu\text{g}\cdot\text{hr/ml}$ и $474 \mu\text{g}\cdot\text{hr/ml}$ за 50 mg Enbrel веднъж седмично (N = 154) и 25 mg два пъти седмично (N = 148).

Разпределение

Необходима е биекспоненциална крива, за да се опише кривата на концентрацията на етанерцепт във времето. Централният обем на разпределение на етанерцепт е 7,6 l, докато обемът на разпределение в стационарно състояние е 10,4 l.

Елиминиране

Етанерцепт се очисти бавно от организма. Полуживотът е дълъг, приблизително 70 часа. Клирънсът е приблизително 0,066 l/час при пациентите с ревматоиден артрит, който е малко по-нисък от обема от 0,11 l/час, наблюдаван при здрави доброволци. Освен това фармакокинетиката на Enbrel при пациенти с ревматоиден артрит, анкилозиращ спондилит и плакатен псориазис е сходна.

Липсва явна фармакокинетична разлика между мъже и жени.

Линейност

Пропорционалността на дозата не е оценявана официално, но няма привидно насищане на клирънса в дозовия диапазон.

Специални популации

Бъбречно увреждане

Въпреки че има елиминиране на радиоактивността в урината след прилагане на радиомаркиран етанерцепт на пациенти и доброволци, не се наблюдават повишени концентрации на етанерцепт при пациенти с остра бъбречна недостатъчност. Наличието на бъбречно увреждане не трябва да налага промяна в дозировката.

Чернодробно увреждане

Не се наблюдават повишени концентрации на етанерцепт при пациенти с остра чернодробна недостатъчност. Наличието на чернодробно увреждане не трябва да налага промяна в дозировката.

Старческа възраст

Влиянието на напредналата възраст е изследвано при популационния фармакокинетичен анализ на серумните концентрации на етанерцепт. Изчисленията на клирънса и обема при пациенти на възраст от 65 до 87 години са сходни с изчисленията за пациенти под 65-годишна възраст.

Педиатрична популация

Педиатрични пациенти с ювенилен идиопатичен артрит

При едно проучване при протичащ като полиартикуларен ювенилен идиопатичен артрит с Enbrel на 69 пациенти (на възраст от 4 до 17 години) са прилагани 0,4 mg Enbrel/kg два пъти седмично за три месеца. Профилите на серумните концентрации са сходни с тези, наблюдавани при възрастни пациенти с ревматоиден артрит. Най-малките деца (4-годишна възраст) имат понижен клирънс (повишен клирънс, при преизчисляване спрямо теглото) в сравнение с по-големите деца (12-годишна възраст) и възрастни. Симулация на прилагането предполага, че докато по-големите деца (10-17-годишна възраст) ще имат серумни нива, близки до тези, наблюдавани при възрастни, то по-малките деца ще имат явно по-ниски нива.

Педиатрични пациенти с плакетен псориазис

На пациенти с плакетен псориазис в детска възраст (на възраст от 4 до 17 години) се прилага 0,8 mg/kg (до максимална доза от 50 mg седмично) етанерцепт веднъж седмично за максимум 48 седмици. Средните серумни най-ниски концентрации при стационарно състояние са в диапазона от 1,6 до 2,1 mcg/ml на 12-ата, 24-тата и 48-ата седмица. Тези средни концентрации при пациенти с плакетен псориазис в детска възраст са подобни на концентрациите, наблюдавани при пациенти с ювенилен идиопатичен артрит (лекувани с 0,4 mg/kg етанерцепт два пъти седмично до максимална доза от 50 mg седмично). Тези средни концентрации са подобни на наблюдаваните при възрастни пациенти с плакетен псориазис, лекувани с 25 mg етанерцепт два пъти седмично.

5.3 Предклинични данни за безопасност

При токсикологичните проучвания с Enbrel не се наблюдава никаква лимитираща дозата токсичност или токсичност към прицелен орган. Счита се, че Enbrel не е генотоксичен според набор от *in vitro* и *in vivo* проучвания. С Enbrel не са провеждани проучвания за карциногенност и стандартни оценки за фертилитет и постнатална токсичност поради развитие на неутрализиращи антитела при гризачи.

Enbrel не води до леталитет или забележими признаци на токсичност при мишки и плъхове след еднократна подкожна доза от 2000 mg/kg или еднократна интравенозна доза от 1000 mg/kg. Enbrel не показва лимитираща дозата токсичност или токсичност към прицелен орган при маймуни *Synomolgus* след подкожно приложение два пъти седмично за 4 или 26 последователни седмици в доза (15 mg/kg), която води до серумни концентрации на лекарството, изчислени въз основа на AUC, които са 27 пъти по-високи от тези, получени при хора при препоръчаната доза от 25 mg.

6. ФАРМАЦЕВТИЧНИ ДАННИ

6.1 Списък на помощните вещества

Захароза

Натриев хлорид

L-аргининов хидрохлорид

Натриев хидрогенфосфат дихидрат

Натриев дихидрогенфосфат дихидрат
Вода за инжекции

6.2 Несъвместимости

При липса на проучвания за несъвместимости този лекарствен продукт не трябва да се смесва с други лекарствени продукти.

6.3 Срок на годност

30 месеца

6.4 Специални условия на съхранение

Да се съхранява в хладилник (2°C – 8°C). Да не се замразява.

Enbrel може да се съхранява при максимална температура до 25°C за еднократен период до четири седмици; след това той не трябва да се поставя отново в хладилник. Enbrel трябва да се изхвърли, ако не се използва в рамките на четири седмици след изваждане от хладилника.

Съхранявайте патроните за дозиращо устройство в картонената опаковка, за да се предпазят от светлина.

6.5 Вид и съдържание на опаковката

25 mg инжекционен разтвор в патрон за дозиращо устройство

Патрон за дозиращо устройство с интегрирана 25 mg предварително напълнена спринцовка Enbrel. Предварително напълнената спринцовка в патрона за дозиращо устройство е направена от безцветно стъкло тип I с игла 27G от неръждаема стомана, твърд предпазител на иглата и гумена запушалка. Твърдият предпазител на иглата на предварително напълнената спринцовка съдържа сух естествен каучук (производно на латекс). Вижте точка 4.4.

Картонените опаковки съдържат 4, 8 или 24 Enbrel в патрон за дозиращо устройство с 8, 16 или 48 тампона, напоени със спирт. Не всички видове опаковки могат да бъдат пуснати на пазара.

50 mg инжекционен разтвор в патрон за дозиращо устройство

Патрон за дозиращо устройство с интегрирана 50 mg предварително напълнена спринцовка Enbrel. Предварително напълнената спринцовка в патрона за дозиращо устройство е направена от безцветно стъкло тип I с игла 27G от неръждаема стомана, твърд предпазител на иглата и гумена запушалка. Твърдият предпазител на иглата на предварително напълнената спринцовка съдържа сух естествен каучук (производно на латекс). Вижте точка 4.4.

Картонените опаковки съдържат 2, 4 или 12 Enbrel в патрон за дозиращо устройство с 4, 8 или 24 тампона, напоени със спирт. Не всички видове опаковки могат да бъдат пуснати на пазара.

6.6 Специални предпазни мерки при изхвърляне и работа

Указания за употреба и работа

Преди инжектиране патронът за дозиращо устройство Enbrel трябва да се остави да достигне стайна температура (приблизително 15 до 30 минути). Предпазителят на иглата не трябва да се сваля, докато патронът за дозиращо устройство е оставен да достигне стайна температура. Когато погледнете в прозорчето за наблюдение, разтворът трябва да е бистър до леко опалесцентен, безцветен до бледожълт или бледокафяв и може да съдържа малки бели или почти прозрачни частици протеин.

Подробни указания за подготовката и приложението на Enbrel в патрон за дозиращо устройство са предоставени в листовката и в ръководството за потребителя, предоставено с устройството SMARTCLIC.

Този лекарствен продукт (патрон за дозиращо устройство) е за еднократна употреба с устройството SMARTCLIC.

Неизползваният лекарствен продукт или отпадъчните материали от него трябва да се изхвърлят в съответствие с местните изисквания.

7. ПРИТЕЖАТЕЛ НА РАЗРЕШЕНИЕТО ЗА УПОТРЕБА

Pfizer Europe MA EEIG
Boulevard de la Plaine 17
1050 Bruxelles
Белгия

8. НОМЕР(А) НА РАЗРЕШЕНИЕТО ЗА УПОТРЕБА

Enbrel 25 mg инжекционен разтвор в патрон за дозиращо устройство

EU/1/99/126/027

EU/1/99/126/028

EU/1/99/126/029

Enbrel 50 mg инжекционен разтвор в патрон за дозиращо устройство

EU/1/99/126/030

EU/1/99/126/031

EU/1/99/126/032

9. ДАТА НА ПЪРВО РАЗРЕШАВАНЕ/ПОДНОВЯВАНЕ НА РАЗРЕШЕНИЕТО ЗА УПОТРЕБА

Дата на първо разрешаване: 03 февруари 2000 г.

Дата на последно подновяване: 26 ноември 2009 г.

10. ДАТА НА АКТУАЛИЗИРАНЕ НА ТЕКСТА

Подробна информация за този лекарствен продукт е предоставена на уебсайта на Европейската агенция по лекарствата <http://www.ema.europa.eu>.

ПРИЛОЖЕНИЕ П

- А. ПРОИЗВОДИТЕЛ НА БИОЛОГИЧНО АКТИВНОТО ВЕЩЕСТВО И ПРОИЗВОДИТЕЛ, ОТГОВОРЕН ЗА ОСВОБОЖДАВАНЕ НА ПАРТИДИ**
- Б. УСЛОВИЯ ИЛИ ОГРАНИЧЕНИЯ ЗА ДОСТАВКА И УПОТРЕБА**
- С. ДРУГИ УСЛОВИЯ И ИЗИСКВАНИЯ НА РАЗРЕШЕНИЕТО ЗА УПОТРЕБА**
- Г. УСЛОВИЯ ИЛИ ОГРАНИЧЕНИЯ ЗА БЕЗОПАСНА И ЕФЕКТИВНА УПОТРЕБА НА ЛЕКАРСТВЕНИЯ ПРОДУКТ**

A. ПРОИЗВОДИТЕЛ НА БИОЛОГИЧНО АКТИВНОТО ВЕЩЕСТВО И ПРОИЗВОДИТЕЛ, ОТГОВОРЕН ЗА ОСВОБОЖДАВАНЕ НА ПАРТИДИ

Име и адрес на производителя на биологично активното вещество

Pfizer Ireland Pharmaceuticals
Grange Castle Business Park
Clondalkin
Dublin 22
Ирландия

Име и адрес на производителя, отговорен за освобождаване на партидите

Pfizer Manufacturing Belgium NV
Rijksweg 12,
2870 Puurs-Sint-Amands
Белгия

Б. УСЛОВИЯ ИЛИ ОГРАНИЧЕНИЯ ЗА ДОСТАВКА И УПОТРЕБА

Лекарственият продукт се отпуска по ограничено лекарско предписание (вж. Приложение I: Кратка характеристика на продукта, точка 4.2).

В. ДРУГИ УСЛОВИЯ И ИЗИСКВАНИЯ НА РАЗРЕШЕНИЕТО ЗА УПОТРЕБА

• Периодични актуализирани доклади за безопасност (ПАДБ)

Изискванията за подаване на ПАДБ за този лекарствен продукт са посочени в списъка с референтните дати на Европейския съюз (EURD списък), предвиден в чл. 107в, ал. 7 от Директива 2001/83/ЕО, и във всички следващи актуализации, публикувани на европейския уебпортал за лекарства.

Г. УСЛОВИЯ ИЛИ ОГРАНИЧЕНИЯ ЗА БЕЗОПАСНА И ЕФЕКТИВНА УПОТРЕБА НА ЛЕКАРСТВЕНИЯ ПРОДУКТ

• План за управление на риска (ПУР)

Притежателят на разрешението за употреба (ПРУ) трябва да извършва изискваните дейности и действия, свързани с проследяване на лекарствената безопасност, посочени в одобрения ПУР, представен в Модул 1.8.2 на Разрешението за употреба, както и във всички следващи одобрени актуализации на ПУР.

Актуализиран ПУР трябва да се подава:

- по искане на Европейската агенция по лекарствата;
- винаги, когато се изменя системата за управление на риска, особено в резултат на получаване на нова информация, която може да доведе до значими промени в съотношението полза/риск, или след достигане на важен етап (във връзка с проследяване на лекарствената безопасност или свеждане на риска до минимум).
- **Допълнителни мерки за свеждане на риска до минимум**

Преди употребата на етанерцепт във всяка държава членка притежателят на разрешението за употреба (ПРУ) трябва да съгласува с националния компетентен орган съдържанието и формата на обучителната програма, включително средствата за комуникация, методите на

разпространение и всички други аспекти на програмата.

Обучителната програма е насочена към намаляване на риска от сериозни инфекции и застойна сърдечна недостатъчност, както и гарантиране на проследимостта на лекарствения продукт, съдържащ етанерцепт.

ПРУ трябва да се увери, че във всяка държава членка, където етанерцепт е пуснат на пазара, всички медицински специалисти, които се очаква да предписват етанерцепт, както и всички пациенти, които се очаква да използват етанерцепт, имат достъп до/разполагат със следните обучителни материали:

- Карта на пациента
 - Картите на пациента са предоставени на предписващите лекари за предоставяне на пациентите, получаващи етанерцепт. Картата предоставя следната важна информация за безопасност на пациентите:
 - етанерцепт може да повиши риска от инфекция и застойна сърдечна недостатъчност при възрастни
 - признаците и симптомите на тези съображения за безопасност и кога да потърсят помощ от медицински специалист
 - указания за записване на търговското име и партидният номер на лекарството, за да се гарантира проследимостта му
 - данни за връзка с лекаря, предписващ етанерцепт.

ПРИЛОЖЕНИЕ III
ДАННИ ВЪРХУ ОПАКОВКАТА И ЛИСТОВКА

A. ДАННИ ВЪРХУ ОПАКОВКАТА

ДАНИИ, КОИТО ТРЯБВА ДА СЪДЪРЖА ВТОРИЧНАТА ОПАКОВКА

ТЕКСТ ВЪРХУ КАРТОНЕНАТА ОПАКОВКА – EU/1/99/126/002

1. ИМЕ НА ЛЕКАРСТВЕНИЯ ПРОДУКТ

Enbrel 25 mg прах за инжекционен разтвор
етанерцепт

2. ОБЯВЯВАНЕ НА АКТИВНОТО(ИТЕ) ВЕЩЕСТВО(А)

Всеки флакон Enbrel съдържа 25 mg етанерцепт.

3. СПИСЪК НА ПОМОЩНИТЕ ВЕЩЕСТВА

Останалите съставки на Enbrel са:
Прах: Манитол, захароза и трометамол.

4. ЛЕКАРСТВЕНА ФОРМА И КОЛИЧЕСТВО В ЕДНА ОПАКОВКА

Прах за инжекционен разтвор
4 флакона с прах
8 тампона, напоени със спирт

5. НАЧИН НА ПРИЛОЖЕНИЕ И ПЪТ(ИЩА) НА ВЪВЕЖДАНЕ

Преди употреба прочетете листовката.
Подкожно приложение

6. СПЕЦИАЛНО ПРЕДУПРЕЖДЕНИЕ, ЧЕ ЛЕКАРСТВЕНИЯТ ПРОДУКТ ТРЯБВА ДА СЕ СЪХРАНЯВА НА МЯСТО ДАЛЕЧЕ ОТ ПОГЛЕДА И ДОСЕГА НА ДЕЦА

Да се съхранява на място, недостъпно за деца.

7. ДРУГИ СПЕЦИАЛНИ ПРЕДУПРЕЖДЕНИЯ, АКО Е НЕОБХОДИМО

8. ДАТА НА ИЗТИЧАНЕ НА СРОКА НА ГОДНОСТ

Годен до

9. СПЕЦИАЛНИ УСЛОВИЯ НА СЪХРАНЕНИЕ

Да се съхранява в хладилник.
Да не се замразява.

За други подробности за условията на съхранение вижте листовката.

След приготвяне на разтвора Enbrel се препоръчва незабавна употреба (максимум до 6 часа).

10. СПЕЦИАЛНИ ПРЕДПАЗНИ МЕРКИ ПРИ ИЗХВЪРЛЯНЕ НА НЕИЗПОЛЗВАНА ЧАСТ ОТ ЛЕКАРСТВЕНИТЕ ПРОДУКТИ ИЛИ ОТПАДЪЧНИ МАТЕРИАЛИ ОТ ТЯХ, АКО СЕ ИЗИСКВАТ ТАКИВА

11. ИМЕ И АДРЕС НА ПРИТЕЖАТЕЛЯ НА РАЗРЕШЕНИЕТО ЗА УПОТРЕБА

Pfizer Europe MA EEIG
Boulevard de la Plaine 17
1050 Bruxelles
Белгия

12. НОМЕР(А) НА РАЗРЕШЕНИЕТО ЗА УПОТРЕБА

EU/1/99/126/002

13. ПАРТИДЕН НОМЕР

Партиден №

14. НАЧИН НА ОТПУСКАНЕ

15. УКАЗАНИЯ ЗА УПОТРЕБА

Ще ви бъдат необходими също 1 ml вода за инжекции и спринцовка, за да приложите Enbrel.

16. ИНФОРМАЦИЯ НА БРАЙЛОВА АЗБУКА

Enbrel 25 mg

17. УНИКАЛЕН ИДЕНТИФИКАТОР — ДВУИЗМЕРЕН БАРКОД

Двуизмерен баркод с включен уникален идентификатор.

18. УНИКАЛЕН ИДЕНТИФИКАТОР — ДАННИ ЗА ЧЕТЕНЕ ОТ ХОРА

PC
SN
NN

МИНИМУМ ДАННИ, КОИТО ТРЯБВА ДА СЪДЪРЖАТ МАЛКИТЕ ЕДИНИЧНИ ПЪРВИЧНИ ОПАКОВКИ

ТЕКСТ ЗА ЕТИКЕТА НА ФЛАКОНА – EU/1/99/126/002

1. ИМЕ НА ЛЕКАРСТВЕНИЯ ПРОДУКТ И ПЪТ(ИЩА) НА ВЪВЕЖДАНЕ

Enbrel 25 mg прах за инжекция
етанерцепт
Подкожно приложение

2. НАЧИН НА ПРИЛОЖЕНИЕ

Преди употреба прочетете листовката.

3. ДАТА НА ИЗТИЧАНЕ НА СРОКА НА ГОДНОСТ

EXP

4. ПАРТИДЕН НОМЕР

Парт. №

5. СЪДЪРЖАНИЕ КАТО МАСА, ОБЕМ ИЛИ ЕДИНИЦИ

6. ДРУГО

МИНИМУМ ДАННИ, КОИТО ТРЯБВА ДА СЪДЪРЖАТ БЛИСТЕРИТЕ И ЛЕНТИТЕ
ТЕКСТ ЗА ФОЛИОТО НА ГНЕЗДОТО – EU/1/99/126/002

1. ИМЕ НА ЛЕКАРСТВЕНИЯ ПРОДУКТ

Enbrel 25 mg прах за инжекционен разтвор
етанерцепт

2. ИМЕ НА ПРИТЕЖАТЕЛЯ НА РАЗРЕШЕНИЕТО ЗА УПОТРЕБА

Pfizer Europe MA EEIG

3. ДАТА НА ИЗТИЧАНЕ НА СРОКА НА ГОДНОСТ

EXP

4. ПАРТИДЕН НОМЕР

Парт. №

5. ДРУГО

ДАНИИ, КОИТО ТРЯБВА ДА СЪДЪРЖА ВТОРИЧНАТА ОПАКОВКА

ТЕКСТ ВЪРХУ КАРТОНЕНАТА ОПАКОВКА – EU/1/99/126/003-005

1. ИМЕ НА ЛЕКАРСТВЕНИЯ ПРОДУКТ

Enbrel 25 mg прах и разтворител за инжекционен разтвор
етанерцепт

2. ОБЯВЯВАНЕ НА АКТИВНОТО(ИТЕ) ВЕЩЕСТВО(А)

Всеки флакон Enbrel съдържа 25 mg етанерцепт.

3. СПИСЪК НА ПОМОЩНИТЕ ВЕЩЕСТВА

Останалите съставки на Enbrel са:
Прах: Манитол, захароза и трометамол
Разтворител: Вода за инжекции

4. ЛЕКАРСТВЕНА ФОРМА И КОЛИЧЕСТВО В ЕДНА ОПАКОВКА

Прах и разтворител за инжекционен разтвор

4 флакона с прах
4 предварително напълнени спринцовки с 1 ml разтворител
4 инжекционни игли от неръждаема стомана
4 адаптери за флакон
8 тампона, напоени със спирт

8 флакона с прах
8 предварително напълнени спринцовки с 1 ml разтворител
8 инжекционни игли от неръждаема стомана
8 адаптери за флакон
16 тампона, напоени със спирт

24 флакона с прах
24 предварително напълнени спринцовки с 1 ml разтворител
24 инжекционни игли от неръждаема стомана
24 адаптери за флакон
48 тампона, напоени със спирт

5. НАЧИН НА ПРИЛОЖЕНИЕ И ПЪТ(ИЩА) НА ВЪВЕЖДАНЕ

Преди употреба прочетете листовката.
Подкожно приложение.

6. СПЕЦИАЛНО ПРЕДУПРЕЖДЕНИЕ, ЧЕ ЛЕКАРСТВЕНИЯТ ПРОДУКТ ТРЯБВА ДА СЕ СЪХРАНЯВА НА МЯСТО ДАЛЕЧЕ ОТ ПОГЛЕДА И ДОСЕГА НА ДЕЦА

Да се съхранява на място, недостъпно за деца.

7. ДРУГИ СПЕЦИАЛНИ ПРЕДУПРЕЖДЕНИЯ, АКО Е НЕОБХОДИМО

8. ДАТА НА ИЗТИЧАНЕ НА СРОКА НА ГОДНОСТ

Годен до

9. СПЕЦИАЛНИ УСЛОВИЯ НА СЪХРАНЕНИЕ

Да се съхранява в хладилник.
Да не се замразява.

За други подробности за условията на съхранение вижте листовката.

След приготвяне на разтвора Enbrel се препоръчва незабавна употреба (максимум до 6 часа).

10. СПЕЦИАЛНИ ПРЕДПАЗНИ МЕРКИ ПРИ ИЗХВЪРЛЯНЕ НА НЕИЗПОЛЗВАНА ЧАСТ ОТ ЛЕКАРСТВЕНИТЕ ПРОДУКТИ ИЛИ ОТПАДЪЧНИ МАТЕРИАЛИ ОТ ТЯХ, АКО СЕ ИЗИСКВАТ ТАКИВА

11. ИМЕ И АДРЕС НА ПРИТЕЖАТЕЛЯ НА РАЗРЕШЕНИЕТО ЗА УПОТРЕБА

Pfizer Europe MA EEIG
Boulevard de la Plaine 17
1050 Bruxelles
Белгия

12. НОМЕР(А) НА РАЗРЕШЕНИЕТО ЗА УПОТРЕБА

EU/1/99/126/003 4 флакона
EU/1/99/126/004 8 флакона
EU/1/99/126/005 24 флакона

13. ПАРТИДЕН НОМЕР

Партиден №

14. НАЧИН НА ОТПУСКАНЕ

15. УКАЗАНИЯ ЗА УПОТРЕБА

16. ИНФОРМАЦИЯ НА БРАЙЛОВА АЗБУКА

Enbrel 25 mg

17. УНИКАЛЕН ИДЕНТИФИКАТОР — ДВУИЗМЕРЕН БАРКОД

Двуизмерен баркод с включен уникален идентификатор.

18. УНИКАЛЕН ИДЕНТИФИКАТОР — ДАННИ ЗА ЧЕТЕНЕ ОТ ХОРА

PC
SN
NN

МИНИМУМ ДАННИ, КОИТО ТРЯБВА ДА СЪДЪРЖАТ МАЛКИТЕ ЕДИНИЧНИ ПЪРВИЧНИ ОПАКОВКИ

ТЕКСТ ЗА ЕТИКЕТА НА ФЛАКОНА – EU/1/99/126/003-005

1. ИМЕ НА ЛЕКАРСТВЕНИЯ ПРОДУКТ И ПЪТ(ИЩА) НА ВЪВЕЖДАНЕ

Enbrel 25 mg прах за инжекция
етанерцепт
Подкожно приложение

2. НАЧИН НА ПРИЛОЖЕНИЕ

Преди употреба прочетете листовката.

3. ДАТА НА ИЗТИЧАНЕ НА СРОКА НА ГОДНОСТ

EXP

4. ПАРТИДЕН НОМЕР

Парт. №

5. СЪДЪРЖАНИЕ КАТО МАСА, ОБЕМ ИЛИ ЕДИНИЦИ

6. ДРУГО

МИНИМУМ ДАННИ, КОИТО ТРЯБВА ДА СЪДЪРЖАТ МАЛКИТЕ ЕДИНИЧНИ ПЪРВИЧНИ ОПАКОВКИ

ТЕКСТ ЗА ЕТИКЕТА НА СПРИНЦОВКАТА – EU/1/99/126/003-005

1. ИМЕ НА ЛЕКАРСТВЕНИЯ ПРОДУКТ И ПЪТ(ИЩА) НА ВЪВЕЖДАНЕ

Разтворител за Enbrel
Подкожно приложение

2. НАЧИН НА ПРИЛОЖЕНИЕ

Преди употреба прочетете листовката.

3. ДАТА НА ИЗТИЧАНЕ НА СРОКА НА ГОДНОСТ

EXP

4. ПАРТИДЕН НОМЕР

Парт. №

5. СЪДЪРЖАНИЕ КАТО МАСА, ОБЕМ ИЛИ ЕДИНИЦИ

1 ml вода за инжекции

6. ДРУГО

МИНИМУМ ДАННИ, КОИТО ТРЯБВА ДА СЪДЪРЖАТ БЛИСТЕРИТЕ И ЛЕНТИТЕ
ТЕКСТ ЗА ФОЛИОТО НА ГНЕЗДОТО – EU/1/99/126/003-005

1. ИМЕ НА ЛЕКАРСТВЕНИЯ ПРОДУКТ

Enbrel 25 mg прах и разтворител за инжекционен разтвор
етанерцепт

2. ИМЕ НА ПРИТЕЖАТЕЛЯ НА РАЗРЕШЕНИЕТО ЗА УПОТРЕБА

Pfizer Europe MA EEIG

3. ДАТА НА ИЗТИЧАНЕ НА СРОКА НА ГОДНОСТ

EXP

4. ПАРТИДЕН НОМЕР

Парт. №

5. ДРУГО

ДАНИИ, КОИТО ТРЯБВА ДА СЪДЪРЖА ВТОРИЧНАТА ОПАКОВКА

**ТЕКСТ ВЪРХУ КАРТОНЕНАТА ОПАКОВКА – EU/1/99/126/013-015, EU/1/99/126/026
(Предварително напълнена спринцовка от 25 mg)**

1. ИМЕ НА ЛЕКАРСТВЕНИЯ ПРОДУКТ

Enbrel 25 mg инжекционен разтвор в предварително напълнена спринцовка
етанерцепт

2. ОБЯВЯВАНЕ НА АКТИВНОТО(ИТЕ) ВЕЩЕСТВО(А)

Всяка предварително напълнена спринцовка Enbrel съдържа 25 mg етанерцепт.

3. СПИСЪК НА ПОМОЩНИТЕ ВЕЩЕСТВА

Останалите съставки на Enbrel са:
Захароза, натриев хлорид, L-аргинин хидрохлорид, натриев хидрогенфосфат дихидрат, натриев дихидрогенфосфат дихидрат и вода за инжекции

4. ЛЕКАРСТВЕНА ФОРМА И КОЛИЧЕСТВО В ЕДНА ОПАКОВКА

Инжекционен разтвор в предварително напълнена спринцовка

4 предварително напълнени спринцовки
4 тампона, напоени със спирт

8 предварително напълнени спринцовки
8 тампона, напоени със спирт

12 предварително напълнени спринцовки
12 тампона, напоени със спирт

24 предварително напълнени спринцовки
24 тампона, напоени със спирт

5. НАЧИН НА ПРИЛОЖЕНИЕ И ПЪТ(ИЩА) НА ВЪВЕЖДАНЕ

Преди употреба прочетете листовката.
Подкожно приложение

Съвет за инжектиране:
Инжектирайте разтвора, след като достигне стайна температура (15 до 30 минути след изваждане на продукта от хладилника).
Инжектирайте бавно под ъгъл 45° до 90° спрямо кожата.

6. СПЕЦИАЛНО ПРЕДУПРЕЖДЕНИЕ, ЧЕ ЛЕКАРСТВЕНИЯТ ПРОДУКТ ТРЯБВА ДА СЕ СЪХРАНЯВА НА МЯСТО ДАЛЕЧЕ ОТ ПОГЛЕДА И ДОСЕГА НА ДЕЦА

Да се съхранява на място, недостъпно за деца.

7. ДРУГИ СПЕЦИАЛНИ ПРЕДУПРЕЖДЕНИЯ, АКО Е НЕОБХОДИМО

8. ДАТА НА ИЗТИЧАНЕ НА СРОКА НА ГОДНОСТ

Годен до

9. СПЕЦИАЛНИ УСЛОВИЯ НА СЪХРАНЕНИЕ

Да се съхранява в хладилник.
Да не се замразява.

За други подробности за условията на съхранение вижте листовката.

Съхранявайте предварително напълнените спринцовки в картонената опаковка, за да се предпазят от светлина.

10. СПЕЦИАЛНИ ПРЕДПАЗНИ МЕРКИ ПРИ ИЗХВЪРЛЯНЕ НА НЕИЗПОЛЗВАНА ЧАСТ ОТ ЛЕКАРСТВЕНИТЕ ПРОДУКТИ ИЛИ ОТПАДЪЧНИ МАТЕРИАЛИ ОТ ТЯХ, АКО СЕ ИЗИСКВАТ ТАКИВА

11. ИМЕ И АДРЕС НА ПРИТЕЖАТЕЛЯ НА РАЗРЕШЕНИЕТО ЗА УПОТРЕБА

Pfizer Europe MA EEIG
Boulevard de la Plaine 17
1050 Bruxelles
Белгия

12. НОМЕР(А) НА РАЗРЕШЕНИЕТО ЗА УПОТРЕБА

EU/1/99/126/013 4 предварително напълнени спринцовки
EU/1/99/126/014 8 предварително напълнени спринцовки
EU/1/99/126/015 24 предварително напълнени спринцовки
EU/1/99/126/026 12 предварително напълнени спринцовки

13. ПАРТИДЕН НОМЕР

Партиден №

14. НАЧИН НА ОТПУСКАНЕ

15. УКАЗАНИЯ ЗА УПОТРЕБА

16. ИНФОРМАЦИЯ НА БРАЙЛОВА АЗБУКА

Enbrel 25 mg

17. УНИКАЛЕН ИДЕНТИФИКАТОР — ДВУИЗМЕРЕН БАРКОД

Двуизмерен баркод с включен уникален идентификатор.

18. УНИКАЛЕН ИДЕНТИФИКАТОР — ДАННИ ЗА ЧЕТЕНЕ ОТ ХОРА

PC
SN
NN

МИНИМУМ ДАННИ, КОИТО ТРЯБВА ДА СЪДЪРЖАТ МАЛКИТЕ ЕДИНИЧНИ ПЪРВИЧНИ ОПАКОВКИ

ТЕКСТ ЗА ЕТИКЕТА НА ПРЕДВАРИТЕЛНО НАПЪЛНЕНАТА СПРИНЦОВКА – EU/1/99/126/013-015, EU/1/99/126/026 (Предварително напълнена спринцовка от 25 mg)

1. ИМЕ НА ЛЕКАРСТВЕНИЯ ПРОДУКТ И ПЪТ(ИЩА) НА ВЪВЕЖДАНЕ

Enbrel 25 mg инжекция
етанерцепт
Подкожно приложение

2. НАЧИН НА ПРИЛОЖЕНИЕ

Преди употреба прочетете листовката.

3. ДАТА НА ИЗТИЧАНЕ НА СРОКА НА ГОДНОСТ

EXP

4. ПАРТИДЕН НОМЕР

Парт. №

5. СЪДЪРЖАНИЕ КАТО МАСА, ОБЕМ ИЛИ ЕДИНИЦИ

25 mg/0,5 ml

6. ДРУГО

ДАНИИ, КОИТО ТРЯБВА ДА СЪДЪРЖА ВТОРИЧНАТА ОПАКОВКА

**ТЕКСТ ВЪРХУ КАРТОНЕНАТА ОПАКОВКА – EU/1/99/126/016-018 (Предварително
напълнена спринцовка от 50 mg)**

1. ИМЕ НА ЛЕКАРСТВЕНИЯ ПРОДУКТ

Enbrel 50 mg инжекционен разтвор в предварително напълнена спринцовка
етанерцепт

2. ОБЯВЯВАНЕ НА АКТИВНОТО(ИТЕ) ВЕЩЕСТВО(А)

Всяка предварително напълнена спринцовка Enbrel съдържа 50 mg етанерцепт.

3. СПИСЪК НА ПОМОЩНИТЕ ВЕЩЕСТВА

Останалите съставки на Enbrel са:
Захароза, натриев хлорид, L-аргинин хидрохлорид, натриев хидрогенфосфат дихидрат, натриев
дихидрогенфосфат дихидрат и вода за инжекции

4. ЛЕКАРСТВЕНА ФОРМА И КОЛИЧЕСТВО В ЕДНА ОПАКОВКА

Инжекционен разтвор в предварително напълнена спринцовка

2 предварително напълнени спринцовки
2 тампона, напоени със спирт

4 предварително напълнени спринцовки
4 тампона, напоени със спирт

12 предварително напълнени спринцовки
12 тампона, напоени със спирт

5. НАЧИН НА ПРИЛОЖЕНИЕ И ПЪТ(ИЩА) НА ВЪВЕЖДАНЕ

Преди употреба прочетете листовката.
Подкожно приложение

Съвет за инжектиране:
Инжектирайте разтвора, след като достигне стайна температура (15 до 30 минути след изваждане
на продукта от хладилника).
Инжектирайте бавно под ъгъл 45° до 90° спрямо кожата.

6. СПЕЦИАЛНО ПРЕДУПРЕЖДЕНИЕ, ЧЕ ЛЕКАРСТВЕНИЯТ ПРОДУКТ ТРЯБВА ДА СЕ СЪХРАНЯВА НА МЯСТО ДАЛЕЧЕ ОТ ПОГЛЕДА И ДОСЕГА НА ДЕЦА

Да се съхранява на място, недостъпно за деца.

7. ДРУГИ СПЕЦИАЛНИ ПРЕДУПРЕЖДЕНИЯ, АКО Е НЕОБХОДИМО

8. ДАТА НА ИЗТИЧАНЕ НА СРОКА НА ГОДНОСТ

Годен до

9. СПЕЦИАЛНИ УСЛОВИЯ НА СЪХРАНЕНИЕ

Да се съхранява в хладилник.
Да не се замразява.

За други подробности за условията на съхранение вижте листовката.

Съхранявайте предварително напълнените спринцовки в картонената опаковка, за да се предпазят от светлина.

10. СПЕЦИАЛНИ ПРЕДПАЗНИ МЕРКИ ПРИ ИЗХВЪРЛЯНЕ НА НЕИЗПОЛЗВАНА ЧАСТ ОТ ЛЕКАРСТВЕНИТЕ ПРОДУКТИ ИЛИ ОТПАДЪЧНИ МАТЕРИАЛИ ОТ ТЯХ, АКО СЕ ИЗИСКВАТ ТАКИВА

11. ИМЕ И АДРЕС НА ПРИТЕЖАТЕЛЯ НА РАЗРЕШЕНИЕТО ЗА УПОТРЕБА

Pfizer Europe MA EEIG
Boulevard de la Plaine 17
1050 Bruxelles
Белгия

12. НОМЕР(А) НА РАЗРЕШЕНИЕТО ЗА УПОТРЕБА

EU/1/99/126/016 2 предварително напълнени спринцовки
EU/1/99/126/017 4 предварително напълнени спринцовки
EU/1/99/126/018 12 предварително напълнени спринцовки

13. ПАРТИДЕН НОМЕР

Партиден №

14. НАЧИН НА ОТПУСКАНЕ

15. УКАЗАНИЯ ЗА УПОТРЕБА

16. ИНФОРМАЦИЯ НА БРАЙЛОВА АЗБУКА

Enbrel 50 mg

17. УНИКАЛЕН ИДЕНТИФИКАТОР — ДВУИЗМЕРЕН БАРКОД

Двуизмерен баркод с включен уникален идентификатор.

18. УНИКАЛЕН ИДЕНТИФИКАТОР — ДАННИ ЗА ЧЕТЕНЕ ОТ ХОРА

PC
SN
NN

МИНИМУМ ДАННИ, КОИТО ТРЯБВА ДА СЪДЪРЖАТ МАЛКИТЕ ЕДИНИЧНИ ПЪРВИЧНИ ОПАКОВКИ

**ТЕКСТ ЗА ПРЕДВАРИТЕЛНО НАПЪЛНЕНА СПРИНЦОВКА – EU/1/99/126/016-018
(Предварително напълнена спринцовка от 50 mg)**

1. ИМЕ НА ЛЕКАРСТВЕНИЯ ПРОДУКТ И ПЪТ(ИЩА) НА ВЪВЕЖДАНЕ

Enbrel 50 mg инжекция
етанерцепт
Подкожно приложение

2. НАЧИН НА ПРИЛОЖЕНИЕ

Преди употреба прочетете листовката.

3. ДАТА НА ИЗТИЧАНЕ НА СРОКА НА ГОДНОСТ

EXP

4. ПАРТИДЕН НОМЕР

Парт. №

5. СЪДЪРЖАНИЕ КАТО МАСА, ОБЕМ ИЛИ ЕДИНИЦИ

50 mg/1 ml

6. ДРУГО

ДАНИИ, КОИТО ТРЯБВА ДА СЪДЪРЖА ВТОРИЧНАТА ОПАКОВКА

**ТЕКСТ ВЪРХУ КАРТОНЕНАТА ОПАКОВКА – EU/1/99/126/019-021 (Предварително
напълнена писалка от 50 mg)**

1. ИМЕ НА ЛЕКАРСТВЕНИЯ ПРОДУКТ

Enbrel 50 mg инжекционен разтвор в предварително напълнена писалка
етанерцепт

2. ОБЯВЯВАНЕ НА АКТИВНОТО(ИТЕ) ВЕЩЕСТВО(А)

Всяка предварително напълнена писалка Enbrel съдържа 50 mg етанерцепт.

3. СПИСЪК НА ПОМОЩНИТЕ ВЕЩЕСТВА

Останалите съставки на Enbrel са:
Захароза, натриев хлорид, L-аргинин хидрохлорид, натриев хидрогенфосфат дихидрат, натриев
дихидрогенфосфат дихидрат и вода за инжекции

4. ЛЕКАРСТВЕНА ФОРМА И КОЛИЧЕСТВО В ЕДНА ОПАКОВКА

Инжекционен разтвор в предварително напълнена писалка (MYCLIC)

2 предварително напълнени писалки MYCLIC
2 тампона, напоени със спирт

4 предварително напълнени писалки MYCLIC
4 тампона, напоени със спирт

12 предварително напълнени писалки MYCLIC
12 тампона, напоени със спирт

5. НАЧИН НА ПРИЛОЖЕНИЕ И ПЪТ(ИЩА) НА ВЪВЕЖДАНЕ

Преди употреба прочетете листовката.
Подкожно приложение

Съвет за инжектиране:
Инжектирайте разтвора, след като достигне стайна температура (15 до 30 минути след изваждане
на продукта от хладилника).

**6. СПЕЦИАЛНО ПРЕДУПРЕЖДЕНИЕ, ЧЕ ЛЕКАРСТВЕНИЯТ ПРОДУКТ ТРЯБВА
ДА СЕ СЪХРАНЯВА НА МЯСТО ДАЛЕЧЕ ОТ ПОГЛЕДА И ДОСЕГА НА ДЕЦА**

Да се съхранява на място, недостъпно за деца.

7. ДРУГИ СПЕЦИАЛНИ ПРЕДУПРЕЖДЕНИЯ, АКО Е НЕОБХОДИМО

8. ДАТА НА ИЗТИЧАНЕ НА СРОКА НА ГОДНОСТ

Годен до

9. СПЕЦИАЛНИ УСЛОВИЯ НА СЪХРАНЕНИЕ

Да се съхранява в хладилник.

Да не се замразява.

За други подробности за условията на съхранение вижте листовката.

Съхранявайте предварително напълнените писалки в картонената опаковка, за да се предпазят от светлина.

10. СПЕЦИАЛНИ ПРЕДПАЗНИ МЕРКИ ПРИ ИЗХВЪРЛЯНЕ НА НЕИЗПОЛЗВАНА ЧАСТ ОТ ЛЕКАРСТВЕНИТЕ ПРОДУКТИ ИЛИ ОТПАДЪЧНИ МАТЕРИАЛИ ОТ ТЯХ, АКО СЕ ИЗИСКВАТ ТАКИВА**11. ИМЕ И АДРЕС НА ПРИТЕЖАТЕЛЯ НА РАЗРЕШЕНИЕТО ЗА УПОТРЕБА**

Pfizer Europe MA EEIG
Boulevard de la Plaine 17
1050 Bruxelles
Белгия

12. НОМЕР(А) НА РАЗРЕШЕНИЕТО ЗА УПОТРЕБА

EU/1/99/126/019 2 предварително напълнени писалки
EU/1/99/126/020 4 предварително напълнени писалки
EU/1/99/126/021 12 предварително напълнени писалки

13. ПАРТИДЕН НОМЕР

Партиден №

14. НАЧИН НА ОТПУСКАНЕ**15. УКАЗАНИЯ ЗА УПОТРЕБА****16. ИНФОРМАЦИЯ НА БРАЙЛОВА АЗБУКА**

Enbrel 50 mg

17. УНИКАЛЕН ИДЕНТИФИКАТОР — ДВУИЗМЕРЕН БАРКОД

Двуизмерен баркод с включен уникален идентификатор.

18. УНИКАЛЕН ИДЕНТИФИКАТОР — ДАННИ ЗА ЧЕТЕНЕ ОТ ХОРА

PC
SN
NN

МИНИМУМ ДАННИ, КОИТО ТРЯБВА ДА СЪДЪРЖАТ МАЛКИТЕ ЕДИНИЧНИ ПЪРВИЧНИ ОПАКОВКИ

**ТЕКСТ ЗА ПРЕДВАРИТЕЛНО НАПЪЛНЕНА ПИСАЛКА – EU/1/99/126/019-021
(Предварително напълнена писалка от 50 mg)**

1. ИМЕ НА ЛЕКАРСТВЕНИЯ ПРОДУКТ И ПЪТ(ИЩА) НА ВЪВЕЖДАНЕ

Enbrel 50 mg инжекционен разтвор в предварително напълнена писалка
етанерцепт
Подкожно приложение

2. НАЧИН НА ПРИЛОЖЕНИЕ

Преди употреба прочетете листовката.

3. ДАТА НА ИЗТИЧАНЕ НА СРОКА НА ГОДНОСТ

EXP

4. ПАРТИДЕН НОМЕР

Парт. №

5. СЪДЪРЖАНИЕ КАТО МАСА, ОБЕМ ИЛИ ЕДИНИЦИ

50 mg/1 ml

6. ДРУГО

MYCLIC

ДАНИИ, КОИТО ТРЯБВА ДА СЪДЪРЖА ВТОРИЧНАТА ОПАКОВКА

ТЕКСТ ВЪРХУ КАРТОНЕНАТА ОПАКОВКА – EU/1/99/126/022 (За педиатрично приложение)

1. ИМЕ НА ЛЕКАРСТВЕНИЯ ПРОДУКТ

Enbrel 10 mg прах и разтворител за инжекционен разтвор за педиатрично приложение етанерцепт

2. ОБЯВЯВАНЕ НА АКТИВНОТО(ИТЕ) ВЕЩЕСТВО(А)

Всеки флакон Enbrel съдържа 10 mg етанерцепт.

3. СПИСЪК НА ПОМОЩНИТЕ ВЕЩЕСТВА

Останалите съставки на Enbrel са:
Прах: Манитол, захароза и трометамол
Разтворител: Вода за инжекции

4. ЛЕКАРСТВЕНА ФОРМА И КОЛИЧЕСТВО В ЕДНА ОПАКОВКА

Прах и разтворител за инжекционен разтвор

4 флакона с прах
4 предварително напълнени спринцовки с 1 ml разтворител
4 инжекционни игли от неръждаема стомана
4 адаптора за флакон
8 тампона, напоени със спирт

5. НАЧИН НА ПРИЛОЖЕНИЕ И ПЪТ(ИЩА) НА ВЪВЕЖДАНЕ

Преди употреба прочетете листовката.
Подкожно приложение

Флаконът от 10 mg е за деца, на които е предписана доза от 10 mg или по-малко. Следвайте указанията дадени от лекаря.

Всеки флакон трябва да се употребява само за една доза при един пациент и всеки остатък от разтвора трябва да се изхвърля.

6. СПЕЦИАЛНО ПРЕДУПРЕЖДЕНИЕ, ЧЕ ЛЕКАРСТВЕНИЯТ ПРОДУКТ ТРЯБВА ДА СЕ СЪХРАНЯВА НА МЯСТО ДАЛЕЧЕ ОТ ПОГЛЕДА И ДОСЕГА НА ДЕЦА

Да се съхранява на място, недостъпно за деца.

7. ДРУГИ СПЕЦИАЛНИ ПРЕДУПРЕЖДЕНИЯ, АКО Е НЕОБХОДИМО

8. ДАТА НА ИЗТИЧАНЕ НА СРОКА НА ГОДНОСТ

Годен до

9. СПЕЦИАЛНИ УСЛОВИЯ НА СЪХРАНЕНИЕ

Да се съхранява в хладилник.
Да не се замразява.

За други подробности за условията на съхранение вижте листовката.

След приготвяне на разтвора на Enbrel се препоръчва незабавната му употреба (не повече от 6 часа).

10. СПЕЦИАЛНИ ПРЕДПАЗНИ МЕРКИ ПРИ ИЗХВЪРЛЯНЕ НА НЕИЗПОЛЗВАНА ЧАСТ ОТ ЛЕКАРСТВЕНИТЕ ПРОДУКТИ ИЛИ ОТПАДЪЧНИ МАТЕРИАЛИ ОТ ТЯХ, АКО СЕ ИЗИСКВАТ ТАКИВА**11. ИМЕ И АДРЕС НА ПРИТЕЖАТЕЛЯ НА РАЗРЕШЕНИЕТО ЗА УПОТРЕБА**

Pfizer Europe MA EEIG
Boulevard de la Plaine 17
1050 Bruxelles
Белгия

12. НОМЕР(А) НА РАЗРЕШЕНИЕТО ЗА УПОТРЕБА

EU/1/99/126/022

13. ПАРТИДЕН НОМЕР

Партиден №

14. НАЧИН НА ОТПУСКАНЕ**15. УКАЗАНИЯ ЗА УПОТРЕБА****16. ИНФОРМАЦИЯ НА БРАЙЛОВА АЗБУКА**

Enbrel 10 mg

17. УНИКАЛЕН ИДЕНТИФИКАТОР — ДВУИЗМЕРЕН БАРКОД

Двуизмерен баркод с включен уникален идентификатор.

18. УНИКАЛЕН ИДЕНТИФИКАТОР — ДАННИ ЗА ЧЕТЕНЕ ОТ ХОРА

PC
SN
NN

МИНИМУМ ДАННИ, КОИТО ТРЯБВА ДА СЪДЪРЖАТ МАЛКИТЕ ЕДИНИЧНИ ПЪРВИЧНИ ОПАКОВКИ

ТЕКСТ ЗА ЕТИКЕТА НА ФЛАКОНА – EU/1/99/126/022 (За педиатрично приложение)

1. ИМЕ НА ЛЕКАРСТВЕНИЯ ПРОДУКТ И ПЪТ(ИЩА) НА ВЪВЕЖДАНЕ

Enbrel 10 mg прах за инжекция
етанерцепт
Подкожно приложение

2. НАЧИН НА ПРИЛОЖЕНИЕ

Преди употреба прочетете листовката.

3. ДАТА НА ИЗТИЧАНЕ НА СРОКА НА ГОДНОСТ

EXP

4. ПАРТИДЕН НОМЕР

Парт. №

5. СЪДЪРЖАНИЕ КАТО МАСА, ОБЕМ ИЛИ ЕДИНИЦИ

6. ДРУГО

МИНИМУМ ДАННИ, КОИТО ТРЯБВА ДА СЪДЪРЖАТ МАЛКИТЕ ЕДИНИЧНИ ПЪРВИЧНИ ОПАКОВКИ

ТЕКСТ ЗА ЕТИКЕТА НА СПРИНЦОВКАТА – EU/1/99/126/022 (За педиатрично приложение)

1. ИМЕ НА ЛЕКАРСТВЕНИЯ ПРОДУКТ И ПЪТ(ИЩА) НА ВЪВЕЖДАНЕ

Разтворител за Enbrel
Подкожно приложение

2. НАЧИН НА ПРИЛОЖЕНИЕ

Преди употреба прочетете листовката.

3. ДАТА НА ИЗТИЧАНЕ НА СРОКА НА ГОДНОСТ

EXP

4. ПАРТИДЕН НОМЕР

Парт. №

5. СЪДЪРЖАНИЕ КАТО МАСА, ОБЕМ ИЛИ ЕДИНИЦИ

1 ml вода за инжекции

6. ДРУГО

**МИНИМУМ ДАННИ, КОИТО ТРЯБВА ДА СЪДЪРЖАТ БЛИСТЕРИТЕ И ЛЕНТИТЕ
ТЕКСТ ЗА ФОЛИОТО НА ГНЕЗДОТО – EU/1/99/126/022 (За педиатрично приложение)**

1. ИМЕ НА ЛЕКАРСТВЕНИЯ ПРОДУКТ

Enbrel 10 mg
етанерцепт

2. ИМЕ НА ПРИТЕЖАТЕЛЯ НА РАЗРЕШЕНИЕТО ЗА УПОТРЕБА

Pfizer Europe MA EEIG

3. ДАТА НА ИЗТИЧАНЕ НА СРОКА НА ГОДНОСТ

EXP

4. ПАРТИДЕН НОМЕР

Парт. №

5. ДРУГО

ДАНИИ, КОИТО ТРЯБВА ДА СЪДЪРЖА ВТОРИЧНАТА ОПАКОВКА

**ТЕКСТ ВЪРХУ КАРТОНЕНАТА ОПАКОВКА – EU/1/99/126/023-025 (Предварително
напълнена писалка от 25 mg)**

1. ИМЕ НА ЛЕКАРСТВЕНИЯ ПРОДУКТ

Enbrel 25 mg инжекционен разтвор в предварително напълнена писалка
етанерцепт

2. ОБЯВЯВАНЕ НА АКТИВНОТО(ИТЕ) ВЕЩЕСТВО(А)

Всяка предварително напълнена писалка Enbrel съдържа 25 mg етанерцепт.

3. СПИСЪК НА ПОМОЩНИТЕ ВЕЩЕСТВА

Останалите съставки на Enbrel са:
Захароза, натриев хлорид, L-аргинин хидрохлорид, натриев хидрогенфосфат дихидрат, натриев
дихидрогенфосфат дихидрат и вода за инжекции

4. ЛЕКАРСТВЕНА ФОРМА И КОЛИЧЕСТВО В ЕДНА ОПАКОВКА

Инжекционен разтвор в предварително напълнена писалка (MYCLIC)

4 предварително напълнени писалки MYCLIC
4 тампона, напоени със спирт

8 предварително напълнени писалки MYCLIC
8 тампона, напоени със спирт

24 предварително напълнени писалки MYCLIC
24 тампона, напоени със спирт

5. НАЧИН НА ПРИЛОЖЕНИЕ И ПЪТ(ИЩА) НА ВЪВЕЖДАНЕ

Преди употреба прочетете листовката.
Подкожно приложение

Съвет при инжектиране:
Инжектирайте разтвора, след като е достигнал стайна температура (15 до 30 минути след
изваждане на продукта от хладилника).

**6. СПЕЦИАЛНО ПРЕДУПРЕЖДЕНИЕ, ЧЕ ЛЕКАРСТВЕНИЯТ ПРОДУКТ ТРЯБВА
ДА СЕ СЪХРАНЯВА НА МЯСТО ДАЛЕЧЕ ОТ ПОГЛЕДА И ДОСЕГА НА ДЕЦА**

Да се съхранява на място, недостъпно за деца.

7. ДРУГИ СПЕЦИАЛНИ ПРЕДУПРЕЖДЕНИЯ, АКО Е НЕОБХОДИМО

8. ДАТА НА ИЗТИЧАНЕ НА СРОКА НА ГОДНОСТ

Годен до:

9. СПЕЦИАЛНИ УСЛОВИЯ НА СЪХРАНЕНИЕ

Да се съхранява в хладилник.

Да не се замразява.

За други подробности за условията на съхранение вижте листовката.

Съхранявайте предварително напълнените писалки в картонената опаковка, за да се предпазят от светлина.

10. СПЕЦИАЛНИ ПРЕДПАЗНИ МЕРКИ ПРИ ИЗХВЪРЛЯНЕ НА НЕИЗПОЛЗВАНА ЧАСТ ОТ ЛЕКАРСТВЕНИТЕ ПРОДУКТИ ИЛИ ОТПАДЪЧНИ МАТЕРИАЛИ ОТ ТЯХ, АКО СЕ ИЗИСКВАТ ТАКИВА**11. ИМЕ И АДРЕС НА ПРИТЕЖАТЕЛЯ НА РАЗРЕШЕНИЕТО ЗА УПОТРЕБА**

Pfizer Europe MA EEIG
Boulevard de la Plaine 17
1050 Bruxelles
Белгия

12. НОМЕР(А) НА РАЗРЕШЕНИЕТО ЗА УПОТРЕБА

EU/1/99/126/023 4 предварително напълнени писалки
EU/1/99/126/024 8 предварително напълнени писалки
EU/1/99/126/025 24 предварително напълнени писалки

13. ПАРТИДЕН НОМЕР

Партиден №

14. НАЧИН НА ОТПУСКАНЕ**15. УКАЗАНИЯ ЗА УПОТРЕБА****16. ИНФОРМАЦИЯ НА БРАЙЛОВА АЗБУКА**

Enbrel 25 mg

17. УНИКАЛЕН ИДЕНТИФИКАТОР — ДВУИЗМЕРЕН БАРКОД

Двуизмерен баркод с включен уникален идентификатор.

18. УНИКАЛЕН ИДЕНТИФИКАТОР — ДАННИ ЗА ЧЕТЕНЕ ОТ ХОРА

PC
SN
NN

МИНИМУМ ДАННИ, КОИТО ТРЯБВА ДА СЪДЪРЖАТ МАЛКИТЕ ЕДИНИЧНИ ПЪРВИЧНИ ОПАКОВКИ

ТЕКСТ ЗА ПРЕДВАРИТЕЛНО НАПЪЛНЕНА ПИСАЛКА – EU/1/99/126/023-025
(Предварително напълнена писалка от 25 mg)

1. ИМЕ НА ЛЕКАРСТВЕНИЯ ПРОДУКТ И ПЪТ(ИЩА) НА ВЪВЕЖДАНЕ

Enbrel 25 mg инжекционен разтвор в предварително напълнена писалка
етанерцепт
Подкожно приложение

2. НАЧИН НА ПРИЛОЖЕНИЕ

Преди употреба прочетете листовката.

3. ДАТА НА ИЗТИЧАНЕ НА СРОКА НА ГОДНОСТ

EXP

4. ПАРТИДЕН НОМЕР

Парт. №

5. СЪДЪРЖАНИЕ КАТО МАСА, ОБЕМ ИЛИ ЕДИНИЦИ

25 mg/0,5 ml

6. ДРУГО

MYCLIC

ДАНИИ, КОИТО ТРЯБВА ДА СЪДЪРЖА ВТОРИЧНАТА ОПАКОВКА

ВЪНШНА КАРТОНЕНА ОПАКОВКА – EU/1/99/126/027-029 (25 mg патрон за дозиращо устройство)

1. ИМЕ НА ЛЕКАРСТВЕНИЯ ПРОДУКТ

Enbrel 25 mg инжекционен разтвор в патрон за дозиращо устройство
етанерцепт

2. ОБЯВЯВАНЕ НА АКТИВНОТО(ИТЕ) ВЕЩЕСТВО(А)

Всеки патрон за дозиращо устройство Enbrel съдържа 25 mg етанерцепт.

3. СПИСЪК НА ПОМОЩНИТЕ ВЕЩЕСТВА

Останалите съставки на Enbrel са:
захароза, натриев хлорид, L-аргининов хидрохлорид, натриев хидрогенфосфат дихидрат, натриев дихидрогенфосфат дихидрат и вода за инжекции.

4. ЛЕКАРСТВЕНА ФОРМА И КОЛИЧЕСТВО В ЕДНА ОПАКОВКА

Инжекционен разтвор в патрон за дозиращо устройство

4 патрона за дозиращо устройство за еднократна употреба за използване само с устройството SMARTCLIC
8 тампона, напоени със спирт

8 патрона за дозиращо устройство за еднократна употреба за използване само с устройството SMARTCLIC
16 тампона, напоени със спирт

24 патрона за дозиращо устройство за еднократна употреба за използване само с устройството SMARTCLIC
48 тампона, напоени със спирт

5. НАЧИН НА ПРИЛОЖЕНИЕ И ПЪТ(ИЩА) НА ВЪВЕЖДАНЕ

Преди употреба прочетете листовката.
Подкожно приложение

Съвет при инжектиране:
Инжектирайте разтвора, след като е достигнал стайна температура (15 до 30 минути след изваждане на продукта от хладилника).

6. СПЕЦИАЛНО ПРЕДУПРЕЖДЕНИЕ, ЧЕ ЛЕКАРСТВЕНИЯТ ПРОДУКТ ТРЯБВА ДА СЕ СЪХРАНЯВА НА МЯСТО ДАЛЕЧЕ ОТ ПОГЛЕДА И ДОСЕГА НА ДЕЦА

Да се съхранява на място, недостъпно за деца.

7. ДРУГИ СПЕЦИАЛНИ ПРЕДУПРЕЖДЕНИЯ, АКО Е НЕОБХОДИМО

8. ДАТА НА ИЗТИЧАНЕ НА СРОКА НА ГОДНОСТ

Годен до:

9. СПЕЦИАЛНИ УСЛОВИЯ НА СЪХРАНЕНИЕ

Да се съхранява в хладилник.

Да не се замразява.

За други подробности за условията на съхранение вижте листовката.

Съхранявайте патроните за дозиращо устройство в картонената опаковка, за да се предпазят от светлина.

10. СПЕЦИАЛНИ ПРЕДПАЗНИ МЕРКИ ПРИ ИЗХВЪРЛЯНЕ НА НЕИЗПОЛЗВАНА ЧАСТ ОТ ЛЕКАРСТВЕНИТЕ ПРОДУКТИ ИЛИ ОТПАДЪЧНИ МАТЕРИАЛИ ОТ ТЯХ, АКО СЕ ИЗИСКВАТ ТАКИВА

11. ИМЕ И АДРЕС НА ПРИТЕЖАТЕЛЯ НА РАЗРЕШЕНИЕТО ЗА УПОТРЕБА

Pfizer Europe MA EEIG
Boulevard de la Plaine 17
1050 Bruxelles
Белгия

12. НОМЕР(А) НА РАЗРЕШЕНИЕТО ЗА УПОТРЕБА

EU/1/99/126/027 4 патрона за дозиращо устройство
EU/1/99/126/028 8 патрона за дозиращо устройство
EU/1/99/126/029 24 патрона за дозиращо устройство

13. ПАРТИДЕН НОМЕР

Партиден №

14. НАЧИН НА ОТПУСКАНЕ

15. УКАЗАНИЯ ЗА УПОТРЕБА

16. ИНФОРМАЦИЯ НА БРАЙЛОВА АЗБУКА

Enbrel 25 mg

17. УНИКАЛЕН ИДЕНТИФИКАТОР — ДВУИЗМЕРЕН БАРКОД

Двуизмерен баркод с включен уникален идентификатор

18. УНИКАЛЕН ИДЕНТИФИКАТОР — ДАННИ ЗА ЧЕТЕНЕ ОТ ХОРА

PC
SN
NN

ДАНИИ, КОИТО ТРЯБВА ДА СЪДЪРЖА ВТОРИЧНАТА ОПАКОВКА

ВЪНШНА КАРТОНЕНА ОПАКОВКА – EU/1/99/126/030-032 (50 mg патрон за дозиращо устройство)

1. ИМЕ НА ЛЕКАРСТВЕНИЯ ПРОДУКТ

Enbrel 50 mg инжекционен разтвор в патрон за дозиращо устройство
етанерцепт

2. ОБЯВЯВАНЕ НА АКТИВНОТО(ИТЕ) ВЕЩЕСТВО(А)

Всеки патрон за дозиращо устройство Enbrel съдържа 50 mg етанерцепт.

3. СПИСЪК НА ПОМОЩНИТЕ ВЕЩЕСТВА

Останалите съставки на Enbrel са:
захароза, натриев хлорид, L-аргининов хидрохлорид, натриев хидрогенфосфат дихидрат, натриев дихидрогенфосфат дихидрат и вода за инжекции.

4. ЛЕКАРСТВЕНА ФОРМА И КОЛИЧЕСТВО В ЕДНА ОПАКОВКА

Инжекционен разтвор в патрон за дозиращо устройство

2 патрона за дозиращо устройство за еднократна употреба за използване само с устройството SMARTCLIC

4 тампона, напоени със спирт

4 патрона за дозиращо устройство за еднократна употреба за използване само с устройството SMARTCLIC

8 тампона, напоени със спирт

12 патрона за дозиращо устройство за еднократна употреба за използване само с устройството SMARTCLIC

24 тампона, напоени със спирт

5. НАЧИН НА ПРИЛОЖЕНИЕ И ПЪТ(ИЩА) НА ВЪВЕЖДАНЕ

Преди употреба прочетете листовката.

Подкожно приложение

Съвет при инжектиране:

Инжектирайте разтвора, след като е достигнал стайна температура (15 до 30 минути след изваждане на продукта от хладилника).

6. СПЕЦИАЛНО ПРЕДУПРЕЖДЕНИЕ, ЧЕ ЛЕКАРСТВЕНИЯТ ПРОДУКТ ТРЯБВА ДА СЕ СЪХРАНЯВА НА МЯСТО ДАЛЕЧЕ ОТ ПОГЛЕДА И ДОСЕГА НА ДЕЦА

Да се съхранява на място, недостъпно за деца.

7. ДРУГИ СПЕЦИАЛНИ ПРЕДУПРЕЖДЕНИЯ, АКО Е НЕОБХОДИМО

8. ДАТА НА ИЗТИЧАНЕ НА СРОКА НА ГОДНОСТ

Годен до:

9. СПЕЦИАЛНИ УСЛОВИЯ НА СЪХРАНЕНИЕ

Да се съхранява в хладилник.

Да не се замразява.

За други подробности за условията на съхранение вижте листовката.

Съхранявайте патроните за дозиращо устройство в картонената опаковка, за да се предпазят от светлина.

10. СПЕЦИАЛНИ ПРЕДПАЗНИ МЕРКИ ПРИ ИЗХВЪРЛЯНЕ НА НЕИЗПОЛЗВАНА ЧАСТ ОТ ЛЕКАРСТВЕНИТЕ ПРОДУКТИ ИЛИ ОТПАДЪЧНИ МАТЕРИАЛИ ОТ ТЯХ, АКО СЕ ИЗИСКВАТ ТАКИВА

11. ИМЕ И АДРЕС НА ПРИТЕЖАТЕЛЯ НА РАЗРЕШЕНИЕТО ЗА УПОТРЕБА

Pfizer Europe MA EEIG
Boulevard de la Plaine 17
1050 Bruxelles
Белгия

12. НОМЕР(А) НА РАЗРЕШЕНИЕТО ЗА УПОТРЕБА

EU/1/99/126/030 2 патрона за дозиращо устройство
EU/1/99/126/031 4 патрона за дозиращо устройство
EU/1/99/126/032 12 патрона за дозиращо устройство

13. ПАРТИДЕН НОМЕР

Партиден №

14. НАЧИН НА ОТПУСКАНЕ

15. УКАЗАНИЯ ЗА УПОТРЕБА

16. ИНФОРМАЦИЯ НА БРАЙЛОВА АЗБУКА

Enbrel 50 mg

17. УНИКАЛЕН ИДЕНТИФИКАТОР — ДВУИЗМЕРЕН БАРКОД

Двуизмерен баркод с включен уникален идентификатор

18. УНИКАЛЕН ИДЕНТИФИКАТОР — ДАННИ ЗА ЧЕТЕНЕ ОТ ХОРА

PC
SN
NN

МИНИМУМ ДАННИ, КОИТО ТРЯБВА ДА СЪДЪРЖАТ МАЛКИТЕ ЕДИНИЧНИ ПЪРВИЧНИ ОПАКОВКИ

ЕТИКЕТ ЗА ПАТРОН ЗА ДОЗИРАЩО УСТРОЙСТВО

1. ИМЕ НА ЛЕКАРСТВЕНИЯ ПРОДУКТ И ПЪТ(ИЩА) НА ВЪВЕЖДАНЕ

Enbrel 25 mg инжекция
Enbrel 50 mg инжекция
етанерцепт
s.c.

2. НАЧИН НА ПРИЛОЖЕНИЕ

Преди употреба прочетете листовката.

3. ДАТА НА ИЗТИЧАНЕ НА СРОКА НА ГОДНОСТ

Годен до:

4. ПАРТИДЕН НОМЕР

Парт. №

5. СЪДЪРЖАНИЕ КАТО МАСА, ОБЕМ ИЛИ ЕДИНИЦИ

0,5 ml
1 ml

6. ДРУГО

Накрайник на игла

Б. ЛИСТОВКА

Листовка: информация за потребителя

Enbrel 25 mg прах за инжекционен разтвор етанерцепт (etanercept)

Прочетете внимателно цялата листовка, преди да започнете да прилагате това лекарство, тъй като тя съдържа важна за Вас информация.

- Запазете тази листовка. Може да се наложи да я прочетете отново.
- Вашият лекар ще Ви даде и карта на пациента, съдържаща важна информация за безопасност, която трябва да знаете преди и по време на лечението с Enbrel.
- Ако имате някакви допълнителни въпроси, попитайте Вашия лекар, фармацевт или медицинска сестра.
- Това лекарство е предписано лично на Вас или на детето, за което се грижите. Не го преотстъпвайте на други хора. То може да им навреди, независимо че признаците на тяхното заболяване са същите като Вашите или като на детето, за което се грижите.
- Ако получите някакви нежелани реакции, уведомете Вашия лекар или фармацевт. Това включва и всички възможни нежелани реакции, неописани в тази листовка. Вижте точка 4.

Какво съдържа тази листовка

Информацията в тази листовка е организирана в следните 7 точки:

1. Какво представлява Enbrel и за какво се използва
2. Какво трябва да знаете, преди да използвате Enbrel
3. Как да използвате Enbrel
4. Възможни нежелани реакции
5. Как да съхранявате Enbrel
6. Съдържание на опаковката и допълнителна информация
7. Указания за употреба

1. Какво представлява Enbrel и за какво се използва

Enbrel е лекарство, което е съставено от два човешки белтъка. Той блокира активността на друг белтък в организма, който причинява възпаление. Enbrel действа чрез ограничаване на възпалението, свързано с определени заболявания.

При възрастни (над 18 години) Enbrel може да се използва при умерен или тежък **ревматоиден артрит, псориатичен артрит, тежък аксиален спондилоартрит**, включително **анкилозиращ спондилит**, и умерен или тежък **псориазис** – във всеки случай обикновено когато другите широко използвани лечения не са дали достатъчно добър резултат или не са подходящи за Вас.

При ревматоиден артрит Enbrel обикновено се използва в комбинация с метотрексат, въпреки че може да се използва и самостоятелно, ако лечението с метотрексат е неподходящо за Вас. Независимо дали се използва самостоятелно или в комбинация с метотрексат, Enbrel може да забави увреждането на Вашите стави, причинено от ревматоидния артрит, и да подобри способността Ви да извършвате нормални ежедневни дейности.

При пациенти с псориатичен артрит със засягане на множество стави Enbrel може да подобри способността Ви да извършвате обичайни ежедневни дейности. При пациенти с множество симетрични болезнени или отекли стави (напр. ръце, китки и ходила) Enbrel може да забави структурното увреждане на тези стави, причинено от болестта.

Enbrel се предписва също за лечение на следните заболявания при деца и юноши:

- За следните типове ювенилен идиопатичен артрит, когато лечението с метотрексат не е дало достатъчно добър резултат или не е подходящо за тях:

- Полиартрит (с положителен или отрицателен ревматоиден фактор) и разширен олигоартрит при пациенти на възраст 2 години и повече
- Псориастичен артрит при пациенти на възраст 12 години и повече
- За ентезит-свързан артрит при пациенти на възраст 12 години и повече, когато другите широко използвани лечения не са дали достатъчно добър резултат или не са подходящи за тях
- Тежък псориазис при пациенти на възраст 6 години и повече, които са имали недостатъчен отговор на (или не са в състояние да приемат) фототерапия и друга системна терапия.

2. Какво трябва да знаете, преди да използвате Enbrel

Не използвайте Enbrel

- ако Вие или детето, за което се грижите, сте алергични към етанерцепт или към някоя от останалите съставки на Enbrel (изброени в точка 6). Ако Вие или детето получите алергични реакции като стягане в гърдите, хрипове, замаяност или обрив, не инжектирайте повече Enbrel и незабавно се свържете с Вашия лекар.
- ако Вие или детето имате или сте в риск от развитие на сериозна инфекция на кръвта, наречена сепсис. Ако не сте сигурни, моля, свържете се с Вашия лекар.
- ако Вие или детето имате някакъв вид инфекция. Ако не сте сигурни, моля, говорете с Вашия лекар.

Предупреждения и предпазни мерки

Говорете с Вашия лекар, преди да приемете Enbrel.

- **Алергични реакции:** Ако Вие или детето получите алергични реакции като стягане в гърдите, хрипове, замаяност или обрив, не инжектирайте повече Enbrel и незабавно се свържете с Вашия лекар.
- **Инфекции/хирургични намеси:** Ако Вие или детето развиете нова инфекция или ще имате някаква голяма хирургична намеса, Вашият лекар може да поиска да проследи лечението с Enbrel.
- **Инфекции/диабет:** Кажете на Вашия лекар, ако Вие или детето имате анамнеза за повтарящи се инфекции или страдате от диабет или други състояния, които повишават риска от инфекция.
- **Инфекции/проследяване:** Кажете на Вашия лекар за всяко предстоящо пътуване извън Европейския регион. Ако Вие или детето развиете симптоми на инфекция като температура, студени тръпки или кашлица, незабавно уведомете Вашия лекар. Вашият лекар може да реши да продължи да проследява Вас или детето за наличие на инфекции, след като Вие или детето прекратите употребата на Enbrel.
- **Туберкулоза:** Тъй като при пациенти, лекувани с Enbrel, се съобщава за случаи на туберкулоза, Вашият лекар ще провери за признаци и симптоми на туберкулоза, преди да предпише Enbrel. Това може да включва обстойна анамнеза, рентгенография на гръдния кош и туберкулинов тест. Провеждането на тези изследвания трябва да се запише в картата на пациента. Много е важно да кажете на Вашия лекар, ако Вие или детето някога сте имали туберкулоза, или ако сте били в близък контакт с някой, който е имал туберкулоза. Ако по време на лечението или след него се появят симптоми на туберкулоза (например продължителна кашлица, загуба на тегло, отпуснатост, лека треска), или някаква друга инфекция, незабавно кажете на Вашия лекар.
- **Хепатит В:** Кажете на Вашия лекар, ако Вие или детето имате или някога сте имали хепатит В. Вашият лекар трябва да Ви изследва за наличие на инфекция с хепатит В, преди

Вие или детето да започнете лечение с Enbrel. Лечението с Enbrel може да доведе до повторно активиране на хепатит В при пациенти, които вече са били инфектирани с вируса на хепатит В. Ако това се случи, трябва да спрете да използвате Enbrel.

- **Хепатит С:** Кажете на Вашия лекар, ако Вие или детето имате хепатит С. Вашият лекар може да пожелае да проследи лечението с Enbrel, в случай че инфекцията се задълбочи.
- **Нарушения на кръвта:** Незабавно потърсете медицински съвет, ако Вие или детето имате признаци или симптоми като постоянно висока температура, възпалено гърло, поява на синини, кръвоизлив или бледност. Такива симптоми могат да насочат към съществуване на потенциално животозастрашаващи нарушения на кръвта, които могат да налагат спиране на Enbrel.
- **Нарушения на нервната система и окото:** Кажете на Вашия лекар, ако Вие или детето имате множествена склероза, неврит на очния нерв (възпалени на нервите на окото) или трансверзален миелит (възпаление на гръбначния мозък). Вашият лекар ще определи дали Enbrel е подходящо лечение.
- **Застойна сърдечна недостатъчност:** Кажете на Вашия лекар, ако Вие или детето имате анамнеза за застойна сърдечна недостатъчност, тъй като Enbrel трябва се използва с повишено внимание при тези обстоятелства.
- **Рак:** Кажете на Вашия лекар, ако имате или някога сте имали лимфом (вид рак на кръвта) или някакъв друг рак, преди да Ви бъде приложен Enbrel.
 - Пациенти с тежък ревматоиден артрит, които отдавна страдат от това заболяване, може да са с по-висок от средния риск за развитие на лимфом.
 - Деца и възрастни, приемащи Enbrel, могат да имат повишен риск от развитие на лимфом или друг вид рак.
 - Някои деца и пациенти в юношеска възраст, които са получили Enbrel или други лекарства, действащи по същия начин както Enbrel, са развили различни видове рак, включително необичайни видове, които понякога водят до смърт.
 - Някои пациенти, получаващи Enbrel, са развили рак на кожата. Уведомете Вашия лекар, ако Вие или детето получите някаква промяна във вида на кожата или израстъци по кожата.
- **Варицела:** Кажете на Вашия лекар, ако Вие или детето сте изложени на варицела, докато използвате Enbrel. Вашият лекар ще определи дали е подходящо превантивно лечение за варицела.
- **Злоупотреба с алкохол:** Enbrel не трябва да се използва за лечение на хепатит, свързан със злоупотреба с алкохол. Моля, уведомете Вашия лекар, ако Вие или детето, за което се грижите, имате анамнеза за злоупотреба с алкохол.
- **Грануломатоза на Вегенер:** Enbrel не се препоръчва за лечение на грануломатоза на Вегенер, рядко възпалително заболяване. Ако Вие или детето, за което се грижите, имате грануломатоза на Вегенер, говорете с Вашия лекар.
- **Противодиабетни лекарства:** Кажете на Вашия лекар, ако Вие или детето имате диабет или приемате лекарства за лечение на диабет. Вашият лекар може да реши дали Вие или детето имате нужда от по-малко противодиабетни лекарства, докато приемате Enbrel.

Деца и юноши

Ваксинации: Ако е възможно, при децата трябва да са проведени всички ваксинации, преди да използват Enbrel. Някои ваксини като пероралната полиомиелитна ваксина не трябва да се прилагат, докато се използва Enbrel. Моля, консултирайте се с Вашия лекар, преди Вие или детето да приемате някакви ваксини.

Обикновено Enbrel не трябва да се използва при деца с полиартрит или разширен олигоартрит под 2-годишна възраст или при деца с ентезит-свързан артрит или псориазисен артрит под 12-годишна възраст, или при деца с псориазис под 6-годишна възраст.

Други лекарства и Enbrel

Трябва да кажете на Вашия лекар или фармацевт, ако Вие или детето приемате, наскоро сте приемали или е възможно да приемете други лекарства (в това число анакинра, абатацепт или

сулфасалазин), включително и такива, които не са предписани от лекаря. Вие или детето не трябва да приемате Enbrel с лекарства, съдържащи активното вещество анакинра или абатацепт.

Бременност и кърмене

Enbrel трябва да се използва по време на бременност само при категорична необходимост. Трябва да се консултирате с Вашия лекар, ако забременеете, смятате, че може да сте бременна или планирате бременност.

Ако сте получили Enbrel по време на бременност, при бебето Ви може да има по-висок риск от развитие на инфекция. Допълнително в едно проучване се съобщава за поява на повече вродени дефекти, когато майката е приемала Enbrel по време на бременността, в сравнение с майките, които не са приемали Enbrel или други подобни лекарства (TNF-антагонисти), но не се съобщава за специфичен тип на вродените дефекти. В друго проучване не е установен повишен риск от вродени дефекти, когато майката е получавала Enbrel по време на бременността. Вашият лекар ще Ви помогне да решите дали ползите от лечението превишават потенциалния риск за Вашето бебе.

Говорете с Вашия лекар, ако искате да кърмите, докато получавате лечение с Enbrel. Важно е да кажете на лекарите на Вашето бебе и на другите медицински специалисти за използването на Enbrel по време на бременността и кърменето, преди на бебето да се направи каквато и да е ваксинация.

Шофиране и работа с машини

Не се очаква употребата на Enbrel да повлияе способността за шофиране и работа с машини.

3. Как да използвате Enbrel

Винаги използвайте това лекарство точно както Ви е казал лекарят. Ако не сте сигурни в нещо, попитайте Вашия лекар или фармацевт.

Ако чувствате, че ефектът на Enbrel е твърде силен или твърде слаб, говорете с Вашия лекар или фармацевт.

Дозирание за възрастни пациенти (на възраст над 18 години)

Ревматоиден артрит, псориазисен артрит и аксиален спондилоартрит, включително анкилозиращ спондилит

Обичайната доза е 25 mg, прилагани два пъти седмично, или 50 mg веднъж седмично като подкожна инжекция. Въпреки това Вашият лекар може да определи друга честота, с която да се инжектира Enbrel.

Плакатен псориазис

Обичайната доза е 25 mg два пъти седмично или 50 mg веднъж седмично.

В други случаи 50 mg могат да се прилагат два пъти седмично за максимум 12 седмици, последвани от 25 mg два пъти седмично или 50 mg веднъж седмично.

Вашият лекар ще реши колко дълго трябва да приемате Enbrel и дали е необходимо повторно лечение в зависимост от Вашия отговор. Ако Enbrel няма никакъв ефект върху Вашето състояние след 12 седмици, Вашият лекар може да Ви каже да спрете да приемате това лекарство.

Употреба при деца и юноши

Подходящата доза и честота на прилагане за детето или юношата ще зависи от телесното тегло и заболяването. Лекарят ще Ви даде подробни указания за приготвяне и измерване на подходящата доза.

За полиартрит и разширен олигоартрит при пациенти на възраст 2 години и повече или ентезит-свързан артрит или псориатичен артрит при пациенти на възраст 12 години и повече обичайната доза е 0,4 mg Enbrel на kg телесно тегло (максимум до 25 mg) прилаган два пъти седмично или 0,8 mg Enbrel на kg телесно тегло (максимум до 50 mg) прилаган веднъж седмично.

За псориазис при пациенти на възраст от 6 години нагоре обичайната доза е 0,8 mg Enbrel на kg телесно тегло (до максимум 50 mg) и трябва да се прилага веднъж седмично. Ако Enbrel няма никакъв ефект върху състоянието на детето след 12 седмици, Вашият лекар може да Ви каже да спрете да използвате това лекарство.

Начин и път на прилагане

Enbrel се прилага чрез инжекция под кожата (чрез подкожна инжекция).

Enbrel може да се приема със или без храна или напитки.

Прахът трябва да се разтвори преди употреба. **Подробни указания как да се приготвя и инжектира Enbrel са дадени в точка 7 „Указания за употреба”.** Не смесвайте разтвора на Enbrel с което и да било друго лекарство.

За да си спомняте по-лесно, може да е от полза да записвате в дневник в кой ден (кои дни) от седмицата трябва да се използва Enbrel.

Ако сте използвали повече от необходимата доза Enbrel

Ако сте използвали повече от необходимата доза Enbrel (било то чрез инжектиране на твърде голяма доза еднократно или чрез твърде честото му приложение), говорете незабавно с лекар или фармацевт. Винаги съхранявайте картонената опаковка на лекарството у себе си, дори ако е празна.

Ако сте пропуснали да инжектирате Enbrel

Ако пропуснете една доза, трябва да я инжектирате колкото е възможно по-скоро, след като си спомните, освен ако следващата доза по график не е на следващия ден, в който случай трябва да прескочите пропуснатата доза. След това продължете да инжектирате лекарството на обичайния ден(и). Ако не си спомните до деня на следващата инжекция, не вземайте двойна доза (две дози в един и същ ден), за да компенсирате пропуснатата доза.

Ако сте спрели употребата на Enbrel

Вашият симптоми може да се появят отново след спиране.

Ако имате някакви допълнителни въпроси, свързани с употребата на това лекарство, попитайте Вашия лекар или фармацевт.

4. Възможни нежелани реакции

Както всички лекарства, това лекарство може да предизвика нежелани реакции, въпреки че не всеки ги получава.

Алергични реакции

Ако се случи нещо от следните, не инжектирайте повече Enbrel. Незабавно кажете на Вашия лекар или отидете в спешното отделение на най-близката до Вас болница:

- Затруднено преглъщане или дишане.
- Подуване на лицето, гърлото, ръцете или ходилата.
- Чувство за нервност или тревожност, сърцебиене, внезапно почервяване на кожата и/или чувство за топлина.
- Тежък обрив, сърбеж или уртикария (надигнати червени или бели участъци от кожата, които често сърбят).

Сериозните алергични реакции са редки. Въпреки това всеки от по-горните симптоми може да е показателен за алергична реакция към Enbrel, така че трябва да потърсите незабавно медицинска помощ.

Сериозни нежелани реакции

Ако забележите някое от следните, Вие или детето може да се нуждаете от спешна медицинска помощ:

- Признаци на **сериозни инфекции** като много висока температура, която може да е придружена от кашлица, задух, студени тръпки, слабост или топла, зачервена, болезнена възпалена област от кожата или ставите
- Признаци на **кръвни нарушения** като кръвоизливи, поява на синини или бледност
- Признаци на **нервни нарушения** като скованост, изтръпване, промени в зрението, болка в окото или поява на слабост в ръката или крака
- Признаци на **сърдечна недостатъчност** или **влошаваща се сърдечна недостатъчност** като умора или задух при физическо усилие, подуване на глезените, чувство за тежест в гърлото или корема, нощен задух или кашлица, синкав цвят на ноктите или устните
- Признаци на **рак**: Ракът може да засегне която и да е част от тялото, включително кожата и кръвта и възможните признаци зависят от вида и мястото на рака. Тези признаци могат да включват загуба на тегло, висока температура, подуване (със или без болка), продължителна кашлица, наличие на струпеи или подутини по кожата
- Признаци на **автоимунни реакции** (образуване на антитела, които могат да увредят нормалните тъкани в тялото) като болка, сърбеж, слабост и нарушения на дишането, мисленето, усещанията или зрението
- Признаци на лупус или лупус-подобен синдром, като промени в теглото, упорит обрив, треска, болка в ставите или мускулите или умора
- Признаци на **възпаление на кръвоносните съдове** като болка, висока температура, зачервяване или затопляне на кожата или сърбеж.

Това са редки или нечести нежелани реакции, но са сериозни заболявания (някои, от които могат рядко да са фатални). Ако тези признаци се появят, незабавно кажете на Вашия лекар, или посетете спешното отделение на най-близката до Вас болница.

Известни са следните нежеланите реакции с Enbrel, групирани в низходяща честота:

- **Много чести** (могат да засегнат повече от 1 на 10 души):
Инфекции (включително настинки, синусит, бронхит, инфекции на пикочните пътища и кожни инфекции); реакции на инжекционното място (включително кръвоизлив, поява на синини, зачервяване, сърбеж, болка и подуване) (те не възникват толкова често след първия месец от лечението; някои пациенти развиват реакция на инжекционното място, което е използвано наскоро); и главоболие.
- **Чести** (могат да засегнат до 1 на 10 души):

Алергични реакции, треска, обрив, сърбеж, антитела, насочени срещу нормалните тъкани (образуване на автоантитела).

- **Нечести** (могат да засегнат до 1 на 100 души): Сериозни инфекции (включително пневмония, дълбоки кожни инфекции, ставни инфекции, инфекции на кръвта и инфекции на различни места); влошаване на застойна сърдечна недостатъчност; нисък брой на червените кръвни клетки, нисък брой на белите кръвни клетки, нисък брой на неутрофилите (вид бели кръвни клетки); нисък брой на тромбоцитите; рак на кожата (с изключение на меланома); локализирано подуване на кожата (ангиоедем); уртикария (надигнати червени или бели участъци от кожата, които често сърбят); възпаление на очите; псориазис (нов или влошаващ се); възпаление на кръвоносните съдове, засягащо множество органи; повишени чернодробни ензими (при пациентите, които получават и лечение с метотрексат, честотата на повишените резултати от чернодробни кръвни изследвания е „чести“); спазми и болка в корема, диария, загуба на телло или кръв в изпражненията (признаци на проблеми с червата).
- **Редки** (могат да засегнат до 1 на 1 000 души): Сериозни алергични реакции (включително тежко локализирано подуване на кожата и хрипове); лимфом (вид рак на кръвта); левкемия (рак, засягащ кръвта и костния мозък); меланома (вид кожен рак); комбинирано нисък брой на тромбоцитите, еритроцитите и левкоцитите; нарушения на нервната система (с тежка мускулна слабост и признаци и симптоми, подобни на тези на множествена склероза или възпаление на нервите на очите или гръбначния мозък); туберкулоза; новопоявила се застойна сърдечна недостатъчност; гърчове; лупус или лупус-подобен синдром (симптомите могат да включват упорит обрив, треска, болки в ставите и умора); кожен обрив, който може да доведе до появата на тежки мехури и белене на кожата; лихеноидни реакции (сърбящ червеникаво-лилав кожен обрив и/или нишковидни сиво-бели линии върху лигавиците); възпаление на черния дроб, причинено от собствената имунна система на организма (автоимунен хепатит; при пациентите, получаващи лечение с метотрексат, честотата е „нечести“); нарушение на имунната система, което може да засегне белите дробове, кожата и лимфните възли (саркоидоза); възпаление или разрастване на съединителна тъкан в белите дробове (при пациентите, които получават и лечение с метотрексат, честотата на възпаление или разрастване на съединителна тъкан в белите дробове е „нечести“).
- **Много редки** (могат да засегнат до 1 на 10 000 души): Неспособност на костния мозък да произвежда основни кръвни клетки.
- **С неизвестна честота** (от наличните данни не може да бъде направена оценка): Меркел-клетъчен карцином (вид кожен рак); сарком на Капоши (рядко срещан рак, свързан с инфекция с човешки херпесен вирус 8. Сарком на Капоши най-често се среща под формата на пурпурни изменения върху кожата); прекомерно активизиране на белите кръвни клетки, свързано с възпаление (синдром на активизиране на макрофагите); повторна поява на хепатит В (инфекция на черния дроб); увреждане на малките филтриращи капиляри (гломерули) в бъбреците, водещо до влошена бъбречна функция (гломерулонефрит); влошаване на заболяване, наречено дерматомиозит (възпаление и отслабване на мускулите, с придружаващ кожен обрив).

Допълнителни нежелани реакции при деца и юноши

Нежеланите реакции, наблюдавани при деца и юноши и тяхната честота са сходни с тези, описани по-горе.

Съобщаване на нежелани реакции

Ако получите някакви нежелани лекарствени реакции, уведомете Вашия лекар или фармацевт. Това включва всички възможни неописани в тази листовка нежелани реакции. Можете също да съобщите нежелани реакции директно чрез [националната система за съобщаване, посочена в](#)

Приложение V. Като съобщавате нежелани реакции, можете да дадете своя принос за получаване на повече информация относно безопасността на това лекарство.

5. Как да съхранявате Enbrel

Да се съхранява на място, недостъпно за деца.

Не използвайте това лекарство след срока на годност, отбелязан върху картонената опаковка и етикета след “Годен до:” и “EXP”. Срокът на годност отговаря на последния ден от посочения месец.

Да се съхранява в хладилник (2°C – 8°C). Да не се замразява.

Преди приготвяне на разтвора Enbrel, Enbrel може да се съхранява извън хладилника при температура максимум до 25°C за еднократен период до четири седмици; след това той не трябва да се поставя отново в хладилник. Enbrel трябва да се изхвърли, ако не се използва в рамките на четири седмици след изваждане от хладилника. Препоръчва се да си запишете датата, на която Enbrel е изваден от хладилника и датата, след която Enbrel трябва да се изхвърли (не повече от 4 седмици след след изваждане от хладилника).

След приготвяне на разтвора Enbrel се препоръчва незабавна употреба. Въпреки това разтворът може да се използва до 6 часа, когато се съхранява при температура до 25°C.

Не използвайте това лекарство, ако забележите, че разтворът не е бистър или че съдържа частици. Разтворът трябва да бъде бистър, безцветен до бледожълт или бледокафяв, без никакви бучици, люспички или частици.

Внимателно изхвърлете разтвора Enbrel, който не е инжектиран в рамките на 6 часа.

Не изхвърляйте лекарствата в канализацията или в контейнера за домашни отпадъци. Попитайте Вашия фармацевт как да изхвърляте лекарствата, които вече не използвате. Тези мерки ще спомогнат за опазване на околната среда.

6. Съдържание на опаковката и допълнителна информация

Какво съдържа Enbrel

Активно вещество в Enbrel: етанерцепт. Всеки флакон от Enbrel 25 mg съдържа 25 mg етанерцепт.

Други съставки:

Прах: Манитол (E421), захароза и трометамол.

Как изглежда Enbrel и какво съдържа опаковката

Enbrel 25 mg се предлага като бял прах за инжекционен разтвор (прах за инжекция). Всяка опаковка съдържа 4 еднодозови флакона и 8 тампона, напоени със спирт.

Притежател на разрешението за употреба

Pfizer Europe MA EEIG
Boulevard de la Plaine 17
1050 Bruxelles
Белгия

Производител
Pfizer Manufacturing Belgium NV
Rijksweg 12,
2870 Puurs-Sint-Amands
Белгия

За допълнителна информация относно това лекарство, моля, свържете се с локалния представител на притежателя на разрешението за употреба.

België/Belgique/Belgien
Luxembourg/Luxemburg
Pfizer NV/SA
Tél/Tel: +32 (0)2 554 62 11

Κύπρος
PFIZER ΕΛΛΑΣ Α.Ε. (CYPRUS BRANCH)
Τηλ: +357 22 817690

Česká Republika
Pfizer, spol. s r.o.
Tel: +420-283-004-111

Magyarország
Pfizer Kft.
Tel: +36 1 488 3700

Danmark
Pfizer ApS
Tlf: +45 44 201 100

Malta
Vivian Corporation Ltd.
Tel: +35621 344610

Deutschland
Pfizer Pharma GmbH
Tel: +49 (0)30 550055-51000

Nederland
Pfizer bv
Tel: +31 (0)800 63 34 636

България
Пфайзер Люксембург САРЛ,
Клон България
Тел: +359 2 970 4333

Norge
Pfizer AS
Tlf: +47 67 52 61 00

Eesti
Pfizer Luxembourg SARL Eesti filiaal
Tel: +372 666 7500

Österreich
Pfizer Corporation Austria Ges.m.b.H.
Tel: +43 (0)1 521 15-0

Ελλάδα
PFIZER ΕΛΛΑΣ Α.Ε.
Τηλ.: +30 210 67 85 800

Polska
Pfizer Polska Sp. z o.o.
Tel.: +48 22 335 61 00

España
Pfizer, S.L.
Télf: +34 91 490 99 00

Portugal
Laboratórios Pfizer, Lda.
Tel: (+351) 21 423 55 00

France
Pfizer
Tél +33 (0)1 58 07 34 40

România
Pfizer Romania S.R.L
Tel: +40 (0) 21 207 28 00

Hrvatska
Pfizer Croatia d.o.o.
Tel: +385 1 3908 777

Slovenija
Pfizer Luxembourg SARL, Pfizer, podružnica
za svetovanje s področja farmacevtske
dejavnosti, Ljubljana
Tel: +386 (0)1 52 11 400

Ireland

Pfizer Healthcare Ireland
Tel: +1800 633 363 (toll free)
Tel: +44 (0)1304 616161

Slovenská Republika

Pfizer Luxembourg SARL, organizačná zložka
Tel: +421 2 3355 5500

Ísland

Icepharma hf.
Tel: +354 540 8000

Suomi/Finland

Pfizer Oy
Puh/Tel: +358 (0)9 430 040

Italia

Pfizer S.r.l.
Tel: +39 06 33 18 21

Sverige

Pfizer AB
Tel: +46 (0)8 550 520 00

Latvija

Pfizer Luxembourg SARL filiāle Latvijā
Tel. +371 67035775

United Kingdom (Northern Ireland)

Pfizer Limited
Tel: +44 (0)1304 616161

Lietuva

Pfizer Luxembourg SARL filialas Lietuvoje
Tel. +3705 2514000

Дата на последно преразглеждане на листовката

Подробна информация за това лекарство е предоставена на уебсайта на Европейската агенция по лекарствата: <http://www.ema.europa.eu>

7. Указания за употреба

Тази точка е разделена на следните подточки:

- а. Въведение**
- б. Подготовка за инжекция**
- в. Подготовка на дозата от Enbrel за инжектиране**
- г. Прибавяне на вода за инжекции**
- д. Изтегляне на разтвора Enbrel от флакона**
- е. Избор на инжекционно място**
- ж. Подготовка на инжекционното място и инжектиране на разтвора Enbrel**
- з. Изхвърляне на материалите**

а. Въведение

Следните указания обясняват как да се приготвя и инжектира Enbrel. Моля, прочетете указанията внимателно и ги следвайте стъпка по стъпка. Техниките на самоинжектиране или инжектиране на дете ще Ви бъдат указани от Вашия лекар или неговия/нейния асистент. Не се опитвайте да поставите инжекция, докато не сте сигурни как да я пригответе и направите.

Тази инжекция не трябва да се смесва с никакво друго лекарство.

б. Подготовка за инжекция

- Измийте ръцете си старателно.
- Подберете чиста, добре осветена, равна работна повърхност.
- Извадете флакона с Enbrel от хладилника и го поставете върху равна повърхност.
- Ще Ви бъдат необходими също следните неща:

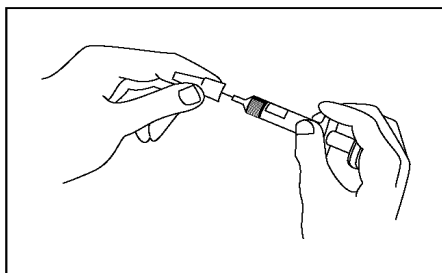
Стерилна спринцовка и игла(и) номер 25 x 16 mm или подобна
Флакон или ампула с вода за инжекции
2 тампона, напоени със спирт

- Проверете сроковете на годност както върху етикета на флакона с Enbrel, така и върху водата за инжекции. Те не трябва да се използват след указаните месец и година.

в. Подготовка на дозата от Enbrel за инжектиране

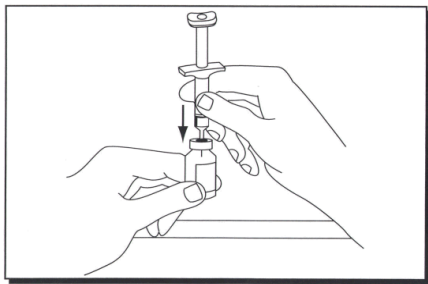
- Отстранете пластмасовата капачка от флакона Enbrel. **НЕ** отстранявайте сивата запушалка или алуминиевия пръстен около върха на флакона.
- Използвайте нов напоен със спирт тампон, за да почистите сивата запушалка на флакона Enbrel. След почистване не докосвайте запушалката с ръце.
- Проверете дали на спринцовката Ви има игла. Ако не сте сигурни как да поставите игла, попитайте Вашия лекар или медицинска сестра.
- Отстранете предпазителя на иглата, като го издърпате рязко от спринцовката, като внимавате да не докоснете иглата и не позволявате тя да се допре до никаква повърхност (вижте Диаграма 1). Внимавайте да не огъвате или усуквате предпазителя, докато го отстранявате, за да не повредите иглата.

Диаграма 1

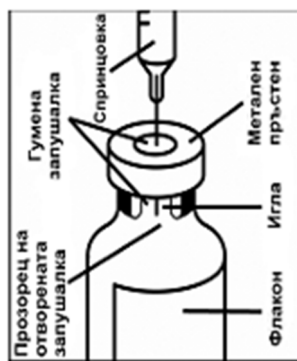


- Проверете дали в спринцовката Ви има 1 ml вода за инжекции.
- Ако не сте сигурни как да напълните Вашата спринцовка, попитайте Вашия лекар или медицинска сестра.
- Уверете се, че в спринцовката Ви няма никакви въздушни мехурчета.
- Като държите флакона Enbrel изправен върху равна повърхност, например маса, вкарвайте иглата на спринцовката право надолу през централния пръстен на сивата запушалка на флакона (вижте Диаграма 2). Ако иглата е подравнена правилно, трябва да почувствате леко съпротивление и след това едно *”изпукване”*, когато иглата премине през центъра на запушалката. Погледнете дали се вижда върхът на иглата в прозореца на запушалката (вижте Диаграма 3). Ако иглата не е подравнена правилно, ще чувствате постоянно съпротивление, докато тя преминава през запушалката, без никакво *”изпукване”*. Не вкарвайте иглата под ъгъл, това може да доведе до огъване на иглата и/или да попречи на правилното прибавяне на разтворителя във флакона (вижте Диаграма 4).

Диаграма 2

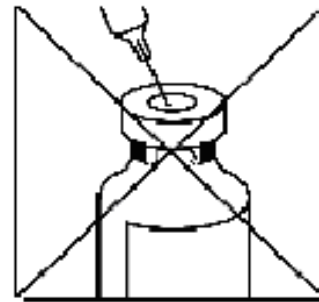


Диаграма 3



ПРАВИЛНО

Диаграма 4

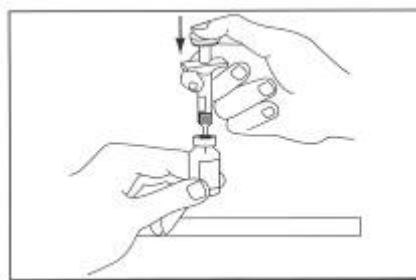


НЕПРАВИЛНО

г. Прибавяне на вода за инжекции

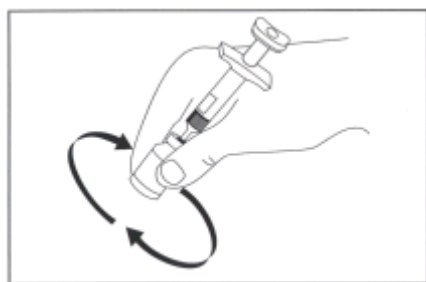
- Натиснете буталото навътре **МНОГО БАВНО**, докато цялото количество вода за инжекции е във флакона. Това ще намали запенването (обилните мехурчета) (вижте Диаграма 5).

Диаграма 5



- Оставете спринцовката на място. Внимателно завъртете флакона няколко пъти, за да се разтвори прахът (вижте Диаграма 6). **НЕ** разклащайте флакона. Изчакайте, докато се разтвори цялото количество прах (обикновено по-малко от 10 минути). Разтворът трябва да бъде бистър и безцветен до бледожълт или бледакафяв, без никакви бучици, люспи или частици. Може да остане известно количество бяла пяна във флакона – това е нормално. **НЕ** използвайте Enbrel, ако цялото количество прах във флакона не се разтвори в рамките на 10 минути. Започнете отново с нов флакон Enbrel, вода за инжекции, спринцовка, игла и тампони.

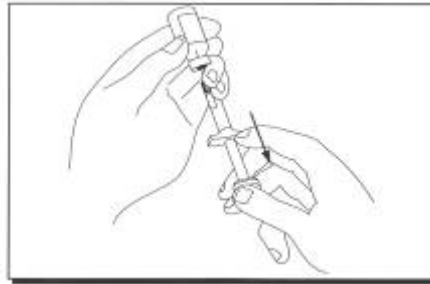
Диаграма 6



д. Изтегляне на разтвора Enbrel от флакона

- Докато иглата все още е във флакона, задръжте флакона в обърнато положение на нивото на очите. Бавно изтеглете буталото обратно, за да изтеглите течността в спринцовката (вижте Диаграма 7). Със спадането на нивото на течността във флакона може да се наложи да изтеглите частично иглата, за да може върхът ѝ да остане в течността. За възрастни пациенти изтеглете целия обем. За деца вземете само частта от течността, която е указана от лекаря на Вашето дете.

Диаграма 7



- Докато иглата все още е вкарана във флакона, проверете дали в спринцовката няма въздушни мехурчета. Внимателно почукайте спринцовката, за да могат мехурчетата да се издигнат до върха на спринцовката, близо до иглата (вижте Диаграма 8). Бавно натиснете буталото, за да изгоните мехурчетата от спринцовката във флакона. Ако докато правите това, случайно избутате обратно течност във флакона, бавно изтеглете буталото, за да изтеглите течността обратно в спринцовката.

Диаграма 8



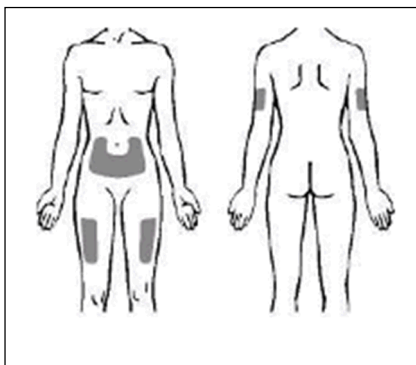
- Изтеглете иглата изцяло от флакона. Отново не докосвайте иглата и не позволявайте тя да се допре до никаква повърхност.

(Забележка: След като изпълните тези стъпки, във флакона може да остане малко количество течност. Това е нормално.)

е. Избор на инжекционно място

- Трите препоръчвани инжекционни места за Enbrel са: (1) отпред в средата на бедрата; (2) корема, с изключение на областта с диаметър 5 сантиметра около пъпа; и (3) външната част на мишниците (вижте Диаграма 9). Ако си поставяте инжекцията сами, не трябва да използвате външната част на мишниците.

Диаграма 9

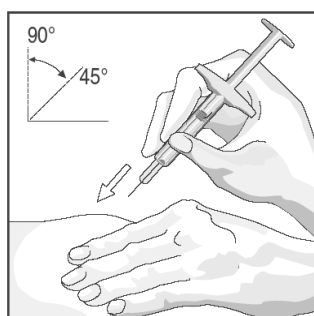


- За всяка нова инжекция трябва да се използва различно място. Всяка нова инжекция трябва да се прави на поне 3 cm от старата. Не инжектирайте на места, където кожата е болезнена, насинена, зачервена или втвърдена. Избягвайте места с белези или стрии. (Може да е от полза да си водите записки за мястото на предхождащите инжекции.)
- Ако Вие или детето имате псориазис, трябва да се опитате да не инжектирате направо в надигнати, удебелени, зачервени или лющещи се участъци от кожата („кожни псориаитични лезии”).

ж. Подготовка на инжекционното място и инжектиране на разтвора Enbrel

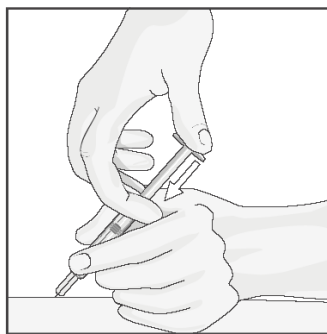
- Избършете инжекционното място, където ще се инжектира Enbrel, с напоен със спирт тампон, като използвате кръгови движения. **Не** докосвайте тази област повторно, преди да направите инжекцията.
- След като почистената област от кожата изсъхне, захванете я и я придържайте здраво с едната ръка. С другата ръка дръжте спринцовката като молив.
- С бързо, кратко движение вкарайте иглата докрай в кожата под ъгъл между 45° и 90° (вижте Диаграма 10). Когато добиете опит, ще установите кой ъгъл е най-удобен за Вас или за детето. Внимавайте да не забивате иглата в кожата прекалено бавно или с голяма сила.

Диаграма 10



- Когато иглата е вкарана изцяло в кожата, пуснете кожата, която държите. Със свободната си ръка дръжте спринцовката близо до основата ѝ, за да я стабилизирате. След това натиснете буталото, за да инжектирате целия разтвор с **бавна**, постоянна скорост (вижте Диаграма 11).

Диаграма 11



- След като спринцовката се изпразни, извадете иглата от кожата, като се стремите да я запазите под същия ъгъл, както при вкарването ѝ.
- Притиснете с малко памук инжекционното място в продължение на 10 секунди. Може да има леко кървене. НЕ разтривайте инжекционното място. По желание може да се постави превръзка.

3. Изхвърляне на материалите

- Спринцовката и иглата не трябва **НИКОГА** да се използват повторно. **Никога** не поставяйте обратно предпазителя на иглата. Изхвърлете иглата и спринцовката според указанията на Вашите лекар, медицинска сестра или фармацевт.

Ако имате някакви въпроси, моля, говорете с лекар, медицинска сестра или фармацевт, които са запознати с Enbrel.

Листовка: информация за потребителя

Enbrel 25 mg прах и разтворител за инжекционен разтвор етанерцепт (etanercept)

Прочетете внимателно цялата листовка, преди да започнете да прилагате това лекарство, тъй като тя съдържа важна за Вас информация.

- Запазете тази листовка. Може да се наложи да я прочетете отново.
- Вашият лекар ще Ви даде и карта на пациента, съдържаща важна информация за безопасност, която трябва да знаете преди и по време на лечението с Enbrel.
- Ако имате някакви допълнителни въпроси, попитайте Вашия лекар, фармацевт или медицинска сестра.
- Това лекарство е предписано лично на Вас или на детето, за което се грижите. Не го преотстъпвайте на други хора. То може да им навреди, независимо че признаците на тяхното заболяване са същите като Вашите или като на детето, за което се грижите.
- Ако получите някакви нежелани реакции, уведомете Вашия лекар или фармацевт. Това включва и всички възможни нежелани реакции, неописани в тази листовка. Вижте точка 4.

Какво съдържа тази листовка

Информацията в тази листовка е организирана в следните 7 точки:

1. Какво представлява Enbrel и за какво се използва
2. Какво трябва да знаете, преди да използвате Enbrel
3. Как да използвате Enbrel
4. Възможни нежелани реакции
5. Как да съхранявате Enbrel
6. Съдържание на опаковката и допълнителна информация
7. Указания за употреба

1. Какво представлява Enbrel и за какво се използва

Enbrel е лекарство, което е съставено от два човешки белтъка. Той блокира активността на друг белтък в организма, който причинява възпаление. Enbrel действа чрез ограничаване на възпалението, свързано с определени заболявания.

При възрастни (над 18 години) Enbrel може да се използва при умерен или тежък **ревматоиден артрит, псориатичен артрит, тежък аксиален спондилоартрит**, включително **анкилозиращ спондилит**, и умерен или тежък **псориазис** – във всеки случай обикновено, когато другите широко използвани лечения не са дали достатъчно добър резултат или не са подходящи за Вас.

При ревматоиден артрит Enbrel обикновено се използва в комбинация с метотрексат, въпреки че може да се използва и самостоятелно, ако лечението с метотрексат е неподходящо за Вас. Независимо дали се използва самостоятелно или в комбинация с метотрексат, Enbrel може да забави увреждането на Вашите стави, причинено от ревматоидния артрит, и да подобри способността Ви да извършвате нормални ежедневни дейности.

При пациенти с псориатичен артрит със засягане на множество стави Enbrel може да подобри способността Ви да извършвате обичайни ежедневни дейности. При пациенти с множество симетрични болезнени или отекли стави (напр. ръце, китки и ходила) Enbrel може да забави структурното увреждане на тези стави, причинено от болестта.

Enbrel се предписва също за лечение на следните заболявания при деца и юноши:

- За следните типове ювенилен идиопатичен артрит, когато лечението с метотрексат не е дало достатъчно добър резултат или не е подходящо за тях:

- Полиартрит (с положителен или отрицателен ревматоиден фактор) и разширен олигоартрит при пациенти на възраст 2 години и повече
- Псориастичен артрит при пациенти на възраст 12 години и повече
- За ентезит-свързан артрит при пациенти на възраст 12 години и повече, когато другите широко използвани лечения не са дали достатъчно добър резултат или не са подходящи за тях
- Тежък псориазис при пациенти на възраст 6 години и повече, които са имали недостатъчен отговор на (или не са в състояние да приемат) фототерапия или друга системна терапия.

2. Какво трябва да знаете, преди да използвате Enbrel

Не използвайте Enbrel

- ако Вие или детето, за което се грижите, сте алергични към етанерцепт или към някоя от останалите съставки на Enbrel (изброени в точка 6). Ако Вие или детето получите алергични реакции като стягане в гърдите, хрипове, замаяност или обрив, не инжектирайте повече Enbrel и незабавно се свържете с Вашия лекар.
- ако Вие или детето имате или сте в риск от развитие на сериозна инфекция на кръвта, наречена сепсис. Ако не сте сигурни, моля, свържете се с Вашия лекар.
- ако Вие или детето имате някакъв вид инфекция. Ако не сте сигурни, моля, говорете с Вашия лекар.

Предупреждения и предпазни мерки

Говорете с Вашия лекар, преди да приемете Enbrel.

- **Алергични реакции:** Ако Вие или детето получите алергични реакции като стягане в гърдите, хрипове, замаяност или обрив, не инжектирайте повече Enbrel и незабавно се свържете с Вашия лекар.
- **Латекс:** Гуменият връх на спринцовката е направен от латекс (сух естествен каучук). Свържете се с Вашия лекар, преди да използвате Enbrel, ако този, който работи със спринцовката, или този, на когото ще се прилага Enbrel, имат известна или възможна свръхчувствителност (алергия) към латекс.
- **Инфекции/хирургични намеси:** Ако Вие или детето развиете нова инфекция или ще имате някаква голяма хирургична намеса, Вашият лекар може да поиска да проследи лечението с Enbrel.
- **Инфекции/диабет:** Кажете на Вашия лекар, ако Вие или детето имате анамнеза за повтарящи се инфекции или страдате от диабет или други състояния, които повишават риска от инфекция.
- **Инфекции/проследяване:** Кажете на Вашия лекар за всяко предстоящо пътуване извън Европейския регион. Ако Вие или детето развиете симптоми на инфекция като температура, студени тръпки или кашлица, незабавно уведомете Вашия лекар. Вашият лекар може да реши да продължи да проследява Вас или детето за наличие на инфекции, след като Вие или детето прекратите употребата на Enbrel.
- **Туберкулоза:** Тъй като при пациенти, лекувани с Enbrel, се съобщава за случаи на туберкулоза, Вашият лекар ще провери за признаци и симптоми на туберкулоза, преди да предпише Enbrel. Това може да включва обстойна анамнеза, рентгенография на гръдния кош и туберкулинов тест. Провеждането на тези изследвания трябва да се запише в картата на пациента. Много е важно да кажете на Вашия лекар, ако Вие или детето някога сте имали туберкулоза, или ако сте били в близък контакт с някой, който е имал туберкулоза. Ако по време на лечението или след него се появят симптоми на туберкулоза (например

продължителна кашлица, загуба на тегло, отпуснатост, лека треска) или някаква друга инфекция, незабавно кажете на Вашия лекар.

- **Хепатит В:** Кажете на Вашия лекар, ако Вие или детето имате или някога сте имали хепатит В. Вашият лекар трябва да Ви изследва за наличие на инфекция с хепатит В, преди Вие или детето да започнете лечение с Enbrel. Лечението с Enbrel може да доведе до повторно активиране на хепатит В при пациенти, които вече са били инфектирани с вируса на хепатит В. Ако това се случи, трябва да спрете да използвате Enbrel.
- **Хепатит С:** Кажете на Вашия лекар, ако Вие или детето имате хепатит С. Вашият лекар може да пожелае да проследи лечението с Enbrel, в случай че инфекцията се задълбочи.
- **Нарушения на кръвта:** Незабавно потърсете медицински съвет, ако Вие или детето имате признаци или симптоми като постоянно висока температура, възпалено гърло, поява на синини, кръвоизлив или бледност. Такива симптоми могат да насочат към съществуване на потенциално животозастрашаващи нарушения на кръвта, които могат да налагат спиране на Enbrel.
- **Нарушения на нервната система и окото:** Кажете на Вашия лекар, ако Вие или детето имате множествена склероза, неврит на очния нерв (възпаление на нервите на окото) или трансверзален миелит (възпаление на гръбначния мозък). Вашият лекар ще определи дали Enbrel е подходящо лечение.
- **Застойна сърдечна недостатъчност:** Кажете на Вашия лекар, ако Вие или детето имате анамнеза за застойна сърдечна недостатъчност, тъй като Enbrel трябва да се използва с повишено внимание при тези обстоятелства.
- **Рак:** Кажете на Вашия лекар, ако имате или някога сте имали лимфом (вид рак на кръвта) или някакъв друг рак, преди да Ви бъде приложен Enbrel.
 - Пациенти с тежък ревматоиден артрит, които отдавна страдат от това заболяване, може да са с по-висок от средния риск за развитие на лимфом.
 - Деца и възрастни, приемащи Enbrel, могат да имат повишен риск от развитие на лимфом или друг вид рак.
 - Някои деца и пациенти в юношеска възраст, които са получили Enbrel или други лекарства, действащи по същия начин както Enbrel, са развили различни видове рак, включително необичайни видове, които понякога водят до смърт.
 - Някои пациенти, получаващи Enbrel, са развили рак на кожата. Уведомете Вашия лекар, ако Вие или детето получите някаква промяна във вида на кожата или израстъци по кожата.
- **Варицела:** Кажете на Вашия лекар, ако Вие или детето сте изложени на варицела, докато използвате Enbrel. Вашият лекар ще определи дали е подходящо превантивно лечение за варицела.
- **Злоупотреба с алкохол:** Enbrel не трябва да се използва за лечение на хепатит, свързан със злоупотреба с алкохол. Моля, уведомете Вашия лекар, ако Вие или детето, за което се грижите, имате анамнеза за злоупотреба с алкохол.
- **Грануломатоза на Вегенер:** Enbrel не се препоръчва за лечение на грануломатоза на Вегенер, рядко възпалително заболяване. Ако Вие или детето, за което се грижите, имате грануломатоза на Вегенер, говорете с Вашия лекар.
- **Противодиабетни лекарства:** Кажете на Вашия лекар, ако Вие или детето имате диабет или приемате лекарства за лечение на диабет. Вашият лекар може да реши дали Вие или детето имате нужда от по-малко противодиабетни лекарства, докато приемате Enbrel.

Деца и юноши

Ваксинации: Ако е възможно, при децата трябва да са проведени всички ваксинации, преди да използват Enbrel. Някои ваксини като пероралната полиомиелитна ваксина не трябва да се прилагат, докато се използва Enbrel. Моля, консултирайте се с Вашия лекар, преди Вие или детето да приемате някакви ваксини.

–

Обикновено Enbrel не трябва да се използва при деца с полиартрит или разширен олигоартрит под 2-годишна възраст или при деца с ентезит-свързан артрит или псориазис под 12-годишна възраст, или при деца с псориазис под 6-годишна възраст.

Други лекарства и Enbrel

Трябва да кажете на Вашия лекар или фармацевт, ако Вие или детето приемате, наскоро сте приемали или е възможно да приемете някакви други лекарства (в това число анакинра, абатацепт или сулфасалазин), включително и такива, които не са предписани от лекаря. Вие или детето не трябва да приемате Enbrel с лекарства, съдържащи активното вещество анакинра или абатацепт.

Бременност и кърмене

Enbrel трябва да се използва по време на бременност само при категорична необходимост. Трябва да се консултирате с Вашия лекар, ако забременеете, смятате, че може да сте бременна или планирате бременност.

Ако сте получили Enbrel по време на бременност, при бебето Ви може да има по-висок риск от развитие на инфекция. Допълнително в едно проучване се съобщава за поява на повече вродени дефекти, когато майката е приемала Enbrel по време на бременността, в сравнение с майките, които не са приемали Enbrel или други подобни лекарства (TNF-антагонисти), но не се съобщава за специфичен тип на вродените дефекти. В друго проучване не е установен повишен риск от вродени дефекти, когато майката е получавала Enbrel по време на бременността. Вашият лекар ще Ви помогне да решите дали ползите от лечението превишават потенциалния риск за Вашето бебе.

Говорете с Вашия лекар, ако искате да кърмите, докато получавате лечение с Enbrel. Важно е да кажете на лекарите на Вашето бебе и на другите медицински специалисти за използването на Enbrel по време на бременността и кърменето, преди на бебето да се направи каквато и да е ваксинация.

Шофиране и работа с машини

Не се очаква употребата на Enbrel да повлияе способността за шофиране и работа с машини.

3. Как да използвате Enbrel

Винаги използвайте това лекарство, точно както Ви е казал лекарят. Ако не сте сигурни в нещо, попитайте Вашия лекар или фармацевт.

Ако чувствате, че ефектът на Enbrel е твърде силен или твърде слаб, говорете с Вашия лекар или фармацевт.

Дозирание за възрастни пациенти (на възраст над 18 години)

Ревматоиден артрит, псориазис, аксиален спондилоартрит, включително анкилозиращ спондилит

Обичайната доза е 25 mg, прилагани два пъти седмично, или 50 mg веднъж седмично като подкожна инжекция. Въпреки това Вашият лекар може да определи друга честота, с която да се инжектира Enbrel.

Плакатен псориазис

Обичайната доза е 25 mg два пъти седмично или 50 mg веднъж седмично.

В други случаи 50 mg могат да се прилагат два пъти седмично за максимум 12 седмици, последвани от 25 mg два пъти седмично или 50 mg веднъж седмично.

Вашият лекар ще реши колко дълго трябва да приемате Enbrel и дали е необходимо повторно лечение в зависимост от Вашия отговор. Ако Enbrel няма никакъв ефект върху Вашето състояние след 12 седмици, Вашият лекар може да Ви каже да спрете да приемате това лекарство.

Употреба при деца и юноши

Подходящата доза и честота на прилагане за детето или юношата ще зависи от телесното тегло и заболяването. Лекарят ще Ви даде подробни указания за приготвяне и измерване на подходящата доза.

За полиартрит и разширен олигоартрит при пациенти на възраст 2 години и повече или ентезит-свързан артрит или псориаатичен артрит при пациенти на възраст 12 години и повече обичайната доза е 0,4 mg Enbrel на kg телесно тегло (максимум до 25 mg), прилаган два пъти седмично, или 0,8 mg Enbrel на kg телесно тегло (максимум до 50 mg), прилаган веднъж седмично.

За псориазис при пациенти на възраст от 6 години нагоре обичайната доза е 0,8 mg Enbrel на kg телесно тегло (до максимум 50 mg) и трябва да се прилага веднъж седмично. Ако Enbrel няма никакъв ефект върху състоянието на детето след 12 седмици, Вашият лекар може да Ви каже да спрете да използвате това лекарство.

Начин и път на прилагане

Enbrel се прилага чрез инжекция под кожата (чрез подкожна инжекция).

Enbrel може да се приема със или без храни или напитки.

Прахът трябва да се разтвори преди употреба. **Подробни указания как да се приготвя и инжектира Enbrel са дадени в точка 7 „Указания за употреба”.** Не смесвайте разтвора на Enbrel с което и да било друго лекарство.

За да си спомняте по-лесно, може да е от полза да записвате в дневник в кой ден (кои дни) от седмицата трябва да се използва Enbrel.

Ако сте използвали повече от необходимата доза Enbrel

Ако сте използвали повече от необходимата доза Enbrel (било то чрез инжектиране на твърде голяма доза еднократно или чрез твърде честото му приложение), говорете незабавно с лекар или фармацевт. Винаги съхранявайте картонената опаковка на лекарството у себе си, дори ако е празна.

Ако сте пропуснали да инжектирате Enbrel

Ако пропуснете една доза, трябва да я инжектирате колкото е възможно по-скоро, след като си спомните, освен ако следващата доза по график не е на следващия ден, в който случай трябва да прескочите пропуснатата доза. След това продължете да инжектирате лекарството на обичайния ден(и). Ако не си спомните до деня на следващата инжекция, не вземайте двойна доза (две дози в един и същ ден), за да компенсирате пропуснатата доза.

Ако сте спрели употребата на Enbrel

Вашиите симптоми може да се появят отново след спиране.

Ако имате някакви допълнителни въпроси, свързани с употребата на това лекарство, попитайте Вашия лекар или фармацевт.

4. Възможни нежелани реакции

Както всички лекарства, това лекарство може да предизвика нежелани реакции, въпреки че не всеки ги получава.

Алергични реакции

Ако се случи нещо от следните, не инжектирайте повече Enbrel. Незабавно кажете на Вашия лекар или отидете в спешното отделение на най-близката до Вас болница:

- Затруднено преглъщане или дишане.
- Подуване на лицето, гърлото, ръцете или ходилата.
- Чувство за нервност или тревожност, сърцебиене, внезапно почервяване на кожата и/или чувство за топлина.
- Тежък обрив, сърбеж или уртикария (надигнати червени или бели участъци от кожата, които често сърбят).

Сериозните алергични реакции са редки. Въпреки това всеки от по-горните симптоми може да е показателен за алергична реакция към Enbrel, така че трябва да потърсите незабавно медицинска помощ.

Сериозни нежелани реакции

Ако забележите някое от следните, Вие или детето може да се нуждаете от спешна медицинска помощ:

- Признаци на **сериозни инфекции** като много висока температура, която може да е придружена от кашлица, задух, студени тръпки, слабост или топла, зачервена, болезнена възпалена област от кожата или ставите
- Признаци на **кръвни нарушения** като кръвоизливи, поява на синини или бледност
- Признаци на **нервни нарушения** като скованост, изтръпване, промени в зрението, болка в окото или поява на слабост в ръката или крака
- Признаци на **сърдечна недостатъчност** или **влошаваща се сърдечна недостатъчност** като умора или задух при физическо усилие, подуване на глезените, чувство за тежест в гърлото или корема, нощен задух или кашлица, синкав цвят на ноктите или устните
- Признаци на **рак**: Ракът може да засегне която и да е част от тялото, включително кожата и кръвта и възможните признаци зависят от вида и мястото на рака. Тези признаци могат да включват загуба на тегло, висока температура, подуване (със или без болка), продължителна кашлица, наличие на струпеи или подутини по кожата
- Признаци на **автоимунни реакции** (образуване на антитела, които могат да увредят нормалните тъкани в тялото) като болка, сърбеж, слабост и нарушения на дишането, мисленето, усещанията или зрението
- Признаци на лупус или лупус-подобен синдром, като промени в теглото, упорит обрив, треска, болка в ставите или мускулите или умора
- Признаци на **възпаление на кръвоносните съдове** като болка, висока температура, зачервяване или затопляне на кожата или сърбеж.

Това са редки или нечести нежелани реакции, но са сериозни заболявания (някои, от които могат рядко да са фатални). Ако тези признаци се появят, незабавно кажете на Вашия лекар, или посетете спешното отделение на най-близката до Вас болница.

Известни са следните нежелани реакции с Enbrel, групирани в низходяща честота:

- **Много често** (могат да засегнат повече от 1 на 10 души):
Инфекции (включително настинки, синусит, бронхит, инфекции на пикочните пътища и кожни инфекции); реакции на инжекционното място (включително кръвоизлив, поява на синини, зачервяване, сърбеж, болка и подуване) (те не възникват толкова често след първия месец от лечението; някои пациенти развиват реакция на инжекционното място, което е използвано наскоро); и главоболие.
- **Често** (могат да засегнат до 1 на 10 души):
Алергични реакции, треска, обрив, сърбеж, антитела, насочени срещу нормалните тъкани (образуване на автоантитела).
- **Нечести** (могат да засегнат до 1 на 100 души):
Сериозни инфекции (включително пневмония, дълбоки кожни инфекции, ставни инфекции, инфекции на кръвта и инфекции на различни места); влошаване на застойна сърдечна недостатъчност; нисък брой на червените кръвни клетки, нисък брой на белите кръвни клетки, нисък брой на неутрофилите (вид бели кръвни клетки); нисък брой на тромбоцитите; рак на кожата (с изключение на меланома); локализирано подуване на кожата (ангиоедем); уртикария (надигнати червени или бели участъци от кожата, които често сърбят); възпаление на очите; псориазис (нов или влошаващ се); възпаление на кръвоносните съдове, засягащо множество органи; повишени чернодробни ензими (при пациентите, които получават и лечение с метотрексат, честотата на повишените резултати от чернодробни кръвни изследвания е „чести“); спазми и болка в корема, диария, загуба на телло или кръв в изпражненията (признаци на проблеми с червата).
- **Редки** (могат да засегнат до 1 на 1 000 души):
Сериозни алергични реакции (включително тежко локализирано подуване на кожата и хрипове); лимфом (вид рак на кръвта); левкемия (рак, засягащ кръвта и костния мозък); меланома (вид кожен рак); комбинирано нисък брой на тромбоцитите, еритроцитите и левкоцитите; нарушения на нервната система (с тежка мускулна слабост и признаци и симптоми, подобни на тези на множествена склероза или възпаление на нервите на очите или гръбначния мозък); туберкулоза; новопоявила се застойна сърдечна недостатъчност; гърчове; лупус или лупус-подобен синдром (симптомите могат да включват упорит обрив, треска, болки в ставите и умора); кожен обрив, който може да доведе до появата на тежки мехури и белене на кожата; лихеноидни реакции (сърбящ червеникаво-лилав кожен обрив и/или нишковидни сиво-бели линии върху лигавиците); възпаление на черния дроб, причинено от собствената имунна система на организма (автоимунен хепатит; при пациентите, получаващи лечение с метотрексат, честотата е „нечести“); нарушение на имунната система, което може да засегне белите дробове, кожата и лимфните възли (саркоидоза); възпаление или разрастване на съединителна тъкан в белите дробове (при пациентите, които получават и лечение с метотрексат, честотата на възпаление или разрастване на съединителна тъкан в белите дробове е „нечести“).
- **Много редки** (могат да засегнат до 1 на 10 000 души):
Неспособност на костния мозък да произвежда основни кръвни клетки.
- **С неизвестна честота** (от наличните данни не може да бъде направена оценка):
Меркел-клетъчен карцином (вид кожен рак); сарком на Капоши (рядко срещан рак, свързан с инфекция с човешки херпесен вирус 8. Сарком на Капоши най-често се среща под формата на пурпурни изменения върху кожата); прекомерно активизиране на белите кръвни клетки, свързано с възпаление (синдром на активизиране на макрофагите); повторна поява на хепатит В (инфекция на черния дроб); увреждане на малките филтриращи капиляри (гломерули) в бъбреците, водещо до влошена бъбречна функция (гломерулонефрит); влошаване на заболяване, наречено дерматомиозит (възпаление и отслабване на мускулите, с придружаващ кожен обрив).

Допълнителни нежелани реакции при деца и юноши

Нежеланите реакции, наблюдавани при деца и юноши и тяхната честота са сходни с тези, описани по-горе.

Съобщаване на нежелани реакции

Ако получите някакви нежелани лекарствени реакции, уведомете Вашия лекар или фармацевт. Това включва всички възможни неописани в тази листовка нежелани реакции. Можете също да съобщите нежелани реакции директно чрез [националната система за съобщаване, посочена в Приложение V](#). Като съобщавате нежелани реакции, можете да дадете своя принос за получаване на повече информация относно безопасността на това лекарство.

5. Как да съхранявате Enbrel

Да се съхранява на място, недостъпно за деца.

Не използвайте това лекарство след срока на годност, отбелязан върху картонената опаковка и етикета след “Годен до:” и “EXP”. Срокът на годност отговаря на последния ден от посочения месец.

Да се съхранява в хладилник (2°C – 8°C). Да не се замразява.

Преди приготвяне на разтвора Enbrel, Enbrel може да се съхранява извън хладилника при температура максимум до 25°C за еднократен период до четири седмици; след това той не трябва да се поставя отново в хладилник. Enbrel трябва да се изхвърли, ако не се използва в рамките на четири седмици след изваждане от хладилника. Препоръчва се да си запишете датата, на която Enbrel е изваден от хладилника и датата, след която Enbrel трябва да се изхвърли (не повече от 4 седмици след изваждане от хладилника).

След приготвяне на разтвора Enbrel се препоръчва незабавна употреба. Въпреки това разтворът може да се използва до 6 часа, когато се съхранява при температура до 25°C.

Не използвайте това лекарство, ако забележите, че разтворът не е бистър или че съдържа частици. Разтворът трябва да бъде бистър, безцветен до бледожълт или бледокафяв, без никакви бучици, люспички или частици.

Внимателно изхвърлете разтвора Enbrel, който не е инжектиран в рамките на 6 часа.

Не изхвърляйте лекарствата в канализацията или в контейнера за домашни отпадъци. Попитайте Вашия фармацевт как да изхвърляте лекарствата, които вече не използвате. Тези мерки ще спомогнат за опазване на околната среда.

6. Съдържание на опаковката и допълнителна информация

Какво съдържа Enbrel

Активно вещество в Enbrel: етанерцепт. Всеки флакон от Enbrel 25 mg съдържа 25 mg етанерцепт.

Други съставки:

Прах: Манитол (E421), захароза и трометамол.

Разтворител: Вода за инжекции.

Как изглежда Enbrel и какво съдържа опаковката

Enbrel 25 mg се предлага като бял прах и разтворител за инжекционен разтвор (прах за инжекция). Всяка опаковка съдържа 4, 8 или 24 еднодозови флакона, 4, 8 или 24 предварително напълнени спринцовки с вода за инжекции, 4, 8 или 24 игли, 4, 8 или 24 адаптери за флакон и 8, 16 или 48 тампона, напоени със спирт. Не всички видове опаковки могат да бъдат пуснати на пазара.

Притежател на разрешението за употреба

Pfizer Europe MA EEIG
Boulevard de la Plaine 17
1050 Bruxelles
Белгия

Производител

Pfizer Manufacturing Belgium NV
Rijksweg 12,
2870 Puurs-Sint-Amands
Белгия

За допълнителна информация относно това лекарство, моля, свържете се с локалния представител на притежателя на разрешението за употреба.

België/Belgique/Belgien
Luxembourg/Luxemburg
Pfizer NV/SA
Tél/Tel: +32 (0)2 554 62 11

Κύπρος
PFIZER ΕΛΛΑΣ Α.Ε. (CYPRUS BRANCH)
Τηλ: +357 22 817690

Česká Republika
Pfizer, spol. s r.o.
Tel: +420-283-004-111

Magyarország
Pfizer Kft.
Tel: +36 1 488 3700

Danmark
Pfizer ApS
Tlf: +45 44 201 100

Malta
Vivian Corporation Ltd.
Tel: +35621 344610

Deutschland
Pfizer Pharma GmbH
Tel: +49 (0)30 550055-51000

Nederland
Pfizer bv
Tel: +31 (0)800 63 34 636

България
Пфайзер Люксембург САРЛ,
Клон България
Тел: +359 2 970 4333

Norge
Pfizer AS
Tlf: +47 67 52 61 00

Eesti
Pfizer Luxembourg SARL Eesti filiaal
Tel: +372 666 7500

Österreich
Pfizer Corporation Austria Ges.m.b.H.
Tel: +43 (0)1 521 15-0

Ελλάδα
PFIZER ΕΛΛΑΣ Α.Ε.
Τηλ.: +30 210 67 85 800

Polska
Pfizer Polska Sp. z o.o.
Tel.: +48 22 335 61 00

España

Pfizer, S.L.
Télf: +34 91 490 99 00

France

Pfizer
Tél +33 (0)1 58 07 34 40

Hrvatska

Pfizer Croatia d.o.o.
Tel: +385 1 3908 777

Ireland

Pfizer Healthcare Ireland
Tel: +1800 633 363 (toll free)
Tel: +44 (0)1304 616161

Ísland

Icepharma hf.
Tel: +354 540 8000

Italia

Pfizer S.r.l.
Tel: +39 06 33 18 21

Latvija

Pfizer Luxembourg SARL filiāle Latvijā
Tel. +371 67035775

Lietuva

Pfizer Luxembourg SARL filialas Lietuvoje
Tel. +3705 2514000

Portugal

Laboratórios Pfizer, Lda.
Tel: (+351) 21 423 55 00

România

Pfizer Romania S.R.L.
Tel: +40 (0) 21 207 28 00

Slovenija

Pfizer Luxembourg SARL, Pfizer, podružnica
za svetovanje s področja farmacevtske
dejavnosti, Ljubljana
Tel: +386 (0)1 52 11 400

Slovenská Republika

Pfizer Luxembourg SARL, organizačná zložka
Tel: +421 2 3355 5500

Suomi/Finland

Pfizer Oy
Puh/Tel: +358 (0)9 430 040

Sverige

Pfizer AB
Tel: +46 (0)8 550 520 00

United Kingdom (Northern Ireland)

Pfizer Limited
Tel: +44 (0)1304 616161

Дата на последно преразглеждане на листовката

Подробна информация за това лекарство е предоставена на уебсайта на Европейската агенция по лекарствата: <http://www.ema.europa.eu>

7. Указания за употреба

Тази точка е разделена на следните подточки:

- а. Въведение**
- б. Подготовка за инжекция**
- в. Подготовка на дозата от Enbrel за инжектиране**
- г. Прибавяне на разтворител**
- д. Изтегляне на разтвора Enbrel от флакона**
- е. Поставяне на иглата върху спринцовката**
- ж. Избор на инжекционно място**
- з. Подготовка на инжекционното място и инжектиране на разтвора Enbrel**
- и. Изхвърляне на материалите**

а. Въведение

Следните указания обясняват как да се приготвя и инжектира Enbrel. Моля, прочетете указанията внимателно и ги следвайте стъпка по стъпка. Техниките на самоинжектиране или инжектиране на дете ще Ви бъдат указани от Вашия лекар или неговия/нейния асистент. Не се опитвайте да поставите инжекция, докато не сте сигурни как да я приготвите и направите.

Тази инжекция не трябва да се смесва с никакво друго лекарство.

б. Подготовка за инжекция

- Измийте ръцете си старателно.
- Подберете чиста, добре осветена, равна работна повърхност.
- Гнездото с дозата трябва да съдържа следните неща, изброени по-долу. (Ако не е така, не използвайте гнездото с дозата и се консултирайте с Вашия фармацевт). Използвайте само изброените неща. **Не** използвайте друга спринцовка.

1 флакон Enbrel

1 предварително напълнена спринцовка, съдържаща бистър, безцветен разтворител (вода за инжекции)

1 игла

1 адаптер за флакон

2 тампона, напоени със спирт

- Проверете сроковете на годност, както върху етикета на флакона, така и върху етикета на спринцовката. Те не трябва да се използват след указаните месец и година.

в. Подготовка на дозата от Enbrel за инжектиране

- Отстранете съдържанието на гнездото.
- Отстранете пластмасовата капачка от флакона Enbrel (вижте Диаграма 1). **НЕ** отстранявайте сивата запушалка или алуминиевия пръстен около върха на флакона.

Диаграма 1

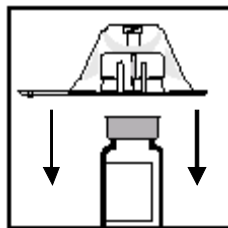


- Използвайте нов напоен със спирт тампон, за да почистите сивата запушалка на флакона Enbrel. След почистване не докосвайте запушалката с ръце и не позволявайте тя да се допре до никаква повърхност.
- Поставете флакона изправен върху чиста, равна повърхност.
- Отстранете хартиеното покритие от пакета с адаптера на флакона.
- Поставете адаптера на флакона върху флакона с Enbrel, без да го изваждате от пластмасовия пакет, така че шипът на адаптера на флакона да съвпадне с центъра на повдигнатото кръгче върху запушалката на флакона (вижте Диаграма 2).
- Дръжте флакона здраво върху равната повърхност с едната ръка. С другата ръка натиснете **СИЛНО ПРАВО НАДОЛУ** пакета с адаптера, докато почувствате, че шипът на адаптера пробива запушалката на флакона и **УСЕТИТЕ И ЧУЕТЕ, ЧЕ РЪБЪТ НА АДАПТЕРА БЛОКИРА НА МЯСТО** (вижте Диаграма 3). **Не** натискайте адаптера надолу под ъгъл (вижте Диаграма 4). Важно е шипът на адаптера на флакона да пробие докрай запушалката на флакона.

Диаграма 2

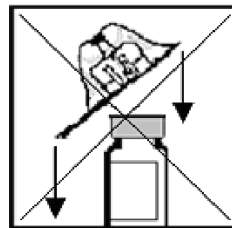


Диаграма 3



ПРАВИЛНО

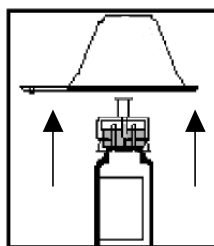
Диаграма 4



НЕПРАВИЛНО

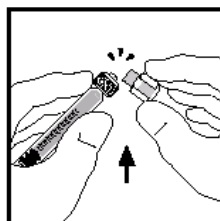
- Като държите флакона с една ръка, отстранете пластмасовата опаковка от адаптера на флакона (вижте Диаграма 5).

Диаграма 5



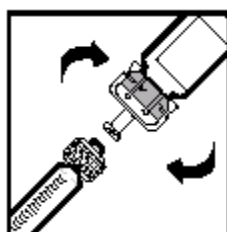
- Отстранете предпазното покритие от върха на спринцовката, като счупите бялата капачка по перфорацията. За тази цел хванете пръстена на бялата капачка, като същевременно стиснете края на бялата капачка с другата ръка и го огънете надолу и нагоре, докато се счупи (вижте Диаграма 6). **НЕ отстранявайте белия пръстен, който остава на спринцовката.**

Диаграма 6



- Не използвайте спринцовката, ако перфорацията е вече нарушена. Започнете отново с друго гнездо с доза.
- Като държите стъкления цилиндър на спринцовката (а не белия пръстен) в едната ръка и адаптера на флакона (а не самия флакон) в другата, съединете спринцовката и адаптера на флакона, като вкарате върха в отвора и завъртите в посока на часовниковата стрелка до крайно положение (вижте Диаграма 7).

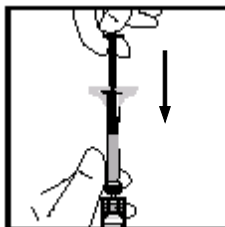
Диаграма 7



г. Прибавяне на разтворител

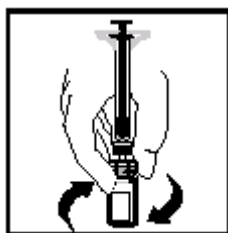
- Като държите флакона изправен върху равната повърхност, натиснете буталото **МНОГО БАВНО**, докато всичкият разтворител е във флакона. Това ще намали запенването (обилните мехурчета) (вижте Диаграма 8).
- След като разтворителят се прибави към дозата Enbrel, буталото може да се изтегли само нагоре. Това се дължи на въздушното налягане и не бива да Ви притеснява.

Диаграма 8



- Докато спринцовка все още е съединена, внимателно завъртете флакона няколко пъти, за да се разтвори прахът (вижте Диаграма 9). **НЕ** разклащайте флакона. Изчакайте, докато се разтвори цялото количество прах (обикновено по-малко от 10 минути). Разтворът трябва да бъде бистър и безцветен до бледожълт или бледакафяв, без никакви бучици, люспи или частици. Може да остане известно количество бяла пяна във флакона – това е нормално. **НЕ** използвайте Enbrel, ако цялото количество прах във флакона не се разтвори в рамките на 10 минути. Започнете отново с друго гнездо с доза.

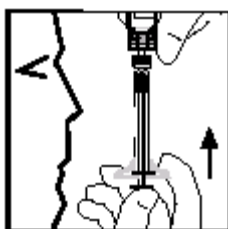
Диаграма 9



д. Изтегляне на разтвора Enbrel от флакона

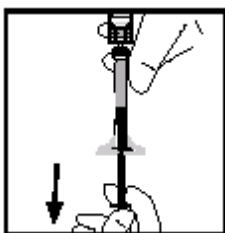
- Докато спринцовката все още е съединена с флакона и адаптера на флакона, задръжте флакона в обърнато положение на нивото на очите. Изтласкайте буталото докрай в спринцовката (вижте Диаграма 10).

Диаграма 10



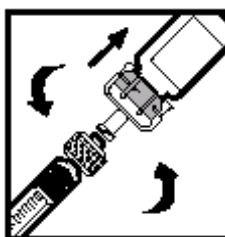
- След това бавно изтеглете буталото обратно, за да изтеглите течността в спринцовката (вижте Диаграма 11). За възрастни пациенти изтеглете целия обем. За деца вземете само частта от течността, която е указана от лекаря на Вашето дете. След като изтеглите дозата Enbrel от флакона, в спринцовката може да остане малко въздух. Не се притеснявайте, тъй като ще го отстраните на по-късен етап.

Диаграма 11



- Като държите флакона обърнат обратно, отвийте спринцовката от адаптера на флакона, като я завъртите в посока обратна на часовниковата стрелка (вижте Диаграма 12).

Диаграма 12



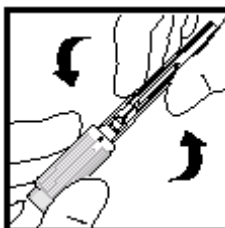
- Поставете напълнената спринцовка върху чистата, равна повърхност. Уверете се, че върхът не докосва нищо. Внимавайте да не натискате буталото.

(Забележка: След като изпълните тези стъпки, във флакона може да остане малко количество течност. Това е нормално.)

е. Поставяне на иглата върху спринцовката

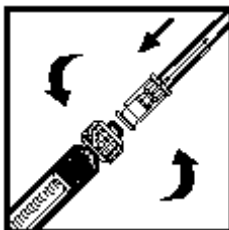
- Иглата е поставена в пластмасов контейнер, за да се запази стерилна.
- За да отворите пластмасовия контейнер, хванете късия, широк край в една ръка. С другата ръка хванете по-дългата част от контейнера.
- За да счупите печата, огънете по-широкия край надолу и нагоре, докато се счупи (вижте Диаграма 13).

Диаграма 13



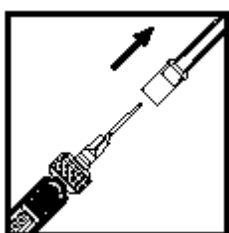
- След като печатът се счупи, отстранете късия, широк край на пластмасовия контейнер.
- Иглата ще остане в по-дългата част на пакета.
- Като държите иглата и контейнера в една ръка, вземете спринцовката и вкарайте върха ѝ в отвора на иглата.
- Съединете спринцовката с иглата, като я завъртите по посока на часовниковата стрелка, до крайно положение (вижте Диаграма 14).

Диаграма 14



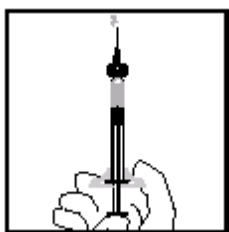
- Отстранете предпазителя на иглата, като го издърпате рязко от спринцовката, като внимавате да не докоснете иглата и не позволявате тя да се допре до никаква повърхност (вижте Диаграма 15). Внимавайте да не огъвате или усуквате предпазителя, докато го отстранявате, за да не повредите иглата.

Диаграма 15



- Като държите спринцовката изправена, изгонете всички въздушни мехурчета, като леко натиснете буталото, докато всичкият въздух излезе (вижте Диаграма 16).

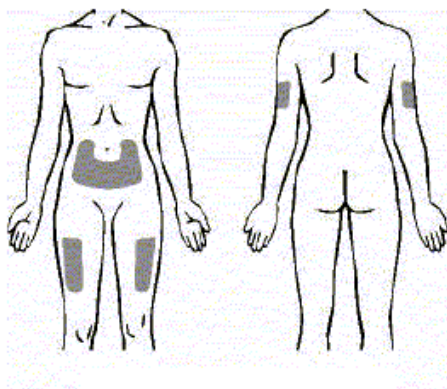
Диаграма 16



ж. Избор на инжекционно място

Трите препоръчвани инжекционни места за Enbrel са: (1) отпред в средата на бедрата; (2) корема, с изключение на областта с диаметър 5 сантиметра около пъпа; и (3) външната част на мишниците (вижте Диаграма 17). Ако си поставяте инжекцията сами, не трябва да използвате външната част на мишниците.

Диаграма 17

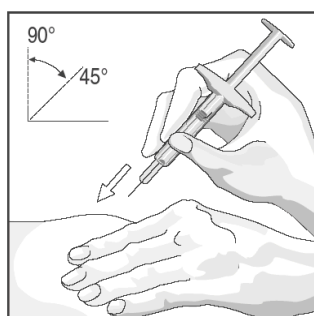


- За всяка нова инжекция трябва да се използва различно място. Всяка нова инжекция трябва да се прави на поне 3 cm от старата. **Не** инжектирайте на места, където кожата е болезнена, насинена, зачервена или втвърдена. Избягвайте места с белези или стрии. (Може да е от полза да си водите записки за мястото на предхождащите инжекции.)
- Ако Вие или детето имате псориазис, трябва да се опитате да не инжектирате направо в надигнати, удебелени, зачервени или лющещи се участъци от кожата („кожни псориаитични лезии”).

3. **Подготовка на инжекционното място и инжектиране на разтвора Enbrel**

- Избършете инжекционното място, където ще се инжектира Enbrel, с напоен със спирт тампон, като използвате кръгови движения. **Не** докосвайте тази област повторно, преди да направите инжекцията.
- След като почистената област от кожата изсъхне, захванете я и я придържайте здраво с едната ръка. С другата ръка дръжте спринцовката като молив.
- С бързо, кратко движение вкарайте иглата докрай в кожата под ъгъл между 45° и 90° (вижте Диаграма 18). Когато добиете опит, ще установите кой ъгъл е най-удобен за Вас или за детето. Внимавайте да не забравите иглата в кожата прекалено бавно или с голяма сила.

Диаграма 18



Когато иглата е вкарана изцяло в кожата, пуснете кожата, която държите. Със свободната си ръка дръжте спринцовката близо до основата ѝ, за да я стабилизирате. След това натиснете буталото, за да инжектирате целия разтвор с **бавна**, постоянна скорост (вижте Диаграма 19).

Диаграма 19



- След като спринцовката се изпразни, извадете иглата от кожата, като се стремите да я запазите под същия ъгъл, както при вкарването ѝ.
- Притиснете с малко памук инжекционното място в продължение на 10 секунди. Може да има леко кървене. **НЕ** разтривайте инжекционното място. По желание може да се постави превръзка.

и. Изхвърляне на материалите

- Спринцовката и иглите не трябва **НИКОГА** да се използват повторно. Изхвърлете иглите и спринцовката според указанията на Вашите лекар, медицинска сестра или фармацевт.

Ако имате някакви въпроси, моля, говорете с лекар, медицинска сестра или фармацевт, които са запознати с Enbrel.

Листовка: информация за потребителя

Enbrel 25 mg инжекционен разтвор в предварително напълнена спринцовка
Enbrel 50 mg инжекционен разтвор в предварително напълнена спринцовка
етанерцепт (etanercept)

Прочетете внимателно цялата листовка, преди да започнете да прилагате това лекарство, тъй като тя съдържа важна за Вас информация.

- Запазете тази листовка. Може да се наложи да я прочетете отново.
- Вашият лекар ще Ви даде и карта на пациента, съдържаща важна информация за безопасност, която трябва да знаете преди и по време на лечението с Enbrel.
- Ако имате някакви допълнителни въпроси, попитайте Вашия лекар, фармацевт или медицинска сестра.
- Това лекарство е предписано лично на Вас или на детето, за което се грижите. Не го преотстъпвайте на други хора. То може да им навреди, независимо че признаците на тяхното заболяване са същите като Вашите или като на детето, за което се грижите.
- Ако получите някакви нежелани реакции, уведомете Вашия лекар или фармацевт. Това включва и всички възможни нежелани реакции, неописани в тази листовка. Вижте точка 4.

Какво съдържа тази листовка

Информацията в тази листовка е организирана в следните 7 точки:

1. Какво представлява Enbrel и за какво се използва
2. Какво трябва да знаете, преди да използвате Enbrel
3. Как да използвате Enbrel
4. Възможни нежелани реакции
5. Как да съхранявате Enbrel
6. Съдържание на опаковката и допълнителна информация
7. Указания за употреба

1. Какво представлява Enbrel и за какво се използва

Enbrel е лекарство, което е съставено от два човешки белтъка. Той блокира активността на друг белтък в организма, който причинява възпаление. Enbrel действа чрез ограничаване на възпалението, свързано с определени заболявания.

При възрастни (над 18 години) Enbrel може да се използва при умерен или тежък **ревматоиден артрит, псориатичен артрит, тежък аксиален спондилоартрит**, включително **анкилозиращ спондилит**, и умерен или тежък **псориазис** – във всеки случай обикновено, когато другите широко използвани лечения не са дали достатъчно добър резултат или не са подходящи за Вас.

При ревматоиден артрит Enbrel обикновено се използва в комбинация с метотрексат, въпреки че може да се използва и самостоятелно, ако лечението с метотрексат е неподходящо за Вас. Независимо дали се използва самостоятелно или в комбинация с метотрексат, Enbrel може да забави увреждането на Вашите стави, причинено от ревматоидния артрит, и да подобри способността Ви да извършвате нормални ежедневни дейности.

При пациенти с псориатичен артрит със засягане на множество стави Enbrel може да подобри способността Ви да извършвате обичайни ежедневни дейности. При пациенти с множество симетрични болезнени или отекли стави (напр. ръце, китки и ходила) Enbrel може да забави структурното увреждане на тези стави, причинено от болестта.

Enbrel се предписва също за лечение на следните заболявания при деца и юноши:

- За следните типове ювенилен идиопатичен артрит, когато лечението с метотрексат не е дало достатъчно добър резултат или не е подходящо за тях:
 - Полиартрит (с положителен или отрицателен ревматоиден фактор) и разширен олигоартрит при пациенти на възраст 2 години и повече
 - Псориазисен артрит при пациенти на възраст 12 години и повече
- За ентезит-свързан артрит при пациенти на възраст 12 години и повече, когато другите широко използвани лечения не са дали достатъчно добър резултат или не са подходящи за тях
- Тежък псориазис при пациенти на възраст 6 години и повече, които са имали недостатъчен отговор на (или не са в състояние да приемат) фототерапия или друга системна терапия.

2. Какво трябва да знаете, преди да използвате Enbrel

Не използвайте Enbrel

- ако Вие или детето, за което се грижите, сте алергични към етанерцепт или към някоя от останалите съставки на Enbrel (изброени в точка б). Ако Вие или детето получите алергични реакции като стягане в гърдите, хрипове, замаяност или обрив, не инжектирайте повече Enbrel и незабавно се свържете с Вашия лекар.
- ако Вие или детето имате или сте в риск от развитие на сериозна инфекция на кръвта, наречена сепсис. Ако не сте сигурни, моля, свържете се с Вашия лекар.
- ако Вие или детето имате някакъв вид инфекция. Ако не сте сигурни, моля, говорете с Вашия лекар.

Предупреждения и предпазни мерки

Говорете с Вашия лекар, преди да приемете Enbrel.

- **Алергични реакции:** Ако Вие или детето получите алергични реакции като стягане в гърдите, хрипове, замаяност или обрив, не инжектирайте повече Enbrel и незабавно се свържете с Вашия лекар.
- **Инфекции/хирургични намеси:** Ако Вие или детето развиете нова инфекция или ще имате някаква голяма хирургична намеса, Вашият лекар може да поиска да проследи лечението с Enbrel.
- **Инфекции/диабет:** Кажете на Вашия лекар, ако Вие или детето имате анамнеза за повтарящи се инфекции или страдате от диабет или други състояния, които повишават риска от инфекция.
- **Инфекции/проследяване:** Кажете на Вашия лекар за всяко предстоящо пътуване извън Европейския регион. Ако Вие или детето развиете симптоми на инфекция като температура, студени тръпки или кашлица, незабавно уведомете Вашия лекар. Вашият лекар може да реши да продължи да проследява Вас или детето за наличие на инфекции, след като Вие или детето прекратите употребата на Enbrel.
- **Туберкулоза:** Тъй като при пациенти, лекувани с Enbrel, се съобщава за случаи на туберкулоза, Вашият лекар ще провери за признаци и симптоми на туберкулоза, преди да предпише Enbrel. Това може да включва обстойна анамнеза, рентгенография на гръдния кош и туберкулинов тест. Провеждането на тези изследвания трябва да се запише в картата на пациента. Много е важно да кажете на Вашия лекар, ако Вие или детето някога сте имали туберкулоза, или ако сте били в близък контакт с някой, който е имал туберкулоза. Ако по време на лечението или след него се появят симптоми на туберкулоза (например

продължителна кашлица, загуба на тегло, отпуснатост, лека треска), или някаква друга инфекция, незабавно кажете на Вашия лекар.

- **Хепатит В:** Кажете на Вашия лекар, ако Вие или детето имате или някога сте имали хепатит В. Вашият лекар трябва да Ви изследва за наличие на инфекция с хепатит В, преди Вие или детето да започнете лечение с Enbrel. Лечението с Enbrel може да доведе до повторно активиране на хепатит В при пациенти, които вече са били инфектирани с вируса на хепатит В. Ако това се случи, трябва да спрете да използвате Enbrel.
- **Хепатит С:** Кажете на Вашия лекар, ако Вие или детето имате хепатит С. Вашият лекар може да пожелае да проследи лечението с Enbrel, в случай че инфекцията се задълбочи.
- **Нарушения на кръвта:** Незабавно потърсете медицински съвет, ако Вие или детето имате признаци или симптоми като постоянно висока температура, възпалено гърло, поява на синини, кръвоизлив или бледност. Такива симптоми могат да насочат към съществуване на потенциално животозастрашаващи нарушения на кръвта, които могат да налагат спиране на Enbrel.
- **Нарушения на нервната система и окото:** Кажете на Вашия лекар, ако Вие или детето имате множествена склероза, неврит на очния нерв (възпаление на нервите на окото) или трансверзален миелит (възпаление на гръбначния мозък). Вашият лекар ще определи дали Enbrel е подходящо лечение.
- **Застойна сърдечна недостатъчност:** Кажете на Вашия лекар, ако Вие или детето имате анамнеза за застойна сърдечна недостатъчност, тъй като Enbrel трябва да се използва с повишено внимание при тези обстоятелства.
- **Рак:** Кажете на Вашия лекар, ако имате или някога сте имали лимфом (вид рак на кръвта) или някакъв друг рак, преди да Ви бъде приложен Enbrel.
 - Пациенти с тежък ревматоиден артрит, които отдавна страдат от това заболяване, може да са с по-висок от средния риск за развитие на лимфом.
 - Деца и възрастни, приемащи Enbrel, могат да имат повишен риск от развитие на лимфом или друг вид рак.
 - Някои деца и пациенти в юношеска възраст, които са получили Enbrel или други лекарства, действащи по същия начин както Enbrel, са развили различни видове рак, включително необичайни видове, които понякога водят до смърт.
 - Някои пациенти, получаващи Enbrel, са развили рак на кожата. Уведомете Вашия лекар, ако Вие или детето получите някаква промяна във вида на кожата или израстъци по кожата.
- **Варицела:** Кажете на Вашия лекар, ако Вие или детето сте изложени на варицела, докато използвате Enbrel. Вашият лекар ще определи дали е подходящо превантивно лечение за варицела.
- **Латекс:** Предпазителят на иглата е направен от латекс (сух естествен каучук). Свържете се с Вашия лекар, преди да използвате Enbrel, ако този, който работи с предпазителя на иглата, или този, на когото ще се прилага Enbrel, имат известна или възможна свръхчувствителност (алергия) към латекс.
- **Злоупотреба с алкохол:** Enbrel не трябва да се използва за лечение на хепатит, свързан със злоупотреба с алкохол. Моля, уведомете Вашия лекар, ако Вие или детето, за което се грижите, имате анамнеза за злоупотреба с алкохол.
- **Грануломатоза на Вегенер:** Enbrel не се препоръчва за лечение на грануломатоза на Вегенер, рядко възпалително заболяване. Ако Вие или детето, за което се грижите, имате грануломатоза на Вегенер, говорете с Вашия лекар.
- **Противодиабетни лекарства:** Кажете на Вашия лекар, ако Вие или детето имате диабет или приемате лекарства за лечение на диабет. Вашият лекар може да реши дали Вие или детето имате нужда от по-малко противодиабетни лекарства, докато приемате Enbrel.

Деца и юноши

Ваксинации: Ако е възможно, при децата трябва да са проведени всички ваксинации, преди да използват Enbrel. Някои ваксини като пероралната полиомиелитна ваксина не трябва да се прилагат, докато се използва Enbrel. Моля, консултирайте се с Вашия лекар, преди Вие или детето да приемате някакви ваксини.

Обикновено Enbrel не трябва да се използва при деца с полиартрит или разширен олигоартрит под 2-годишна възраст или при деца с ентезит-свързан артрит или псориазис под 12-годишна възраст, или при деца с псориазис под 6-годишна възраст.

Други лекарства и Enbrel

Трябва да кажете на Вашия лекар или фармацевт, ако Вие или детето приемате, наскоро сте приемали или е възможно да приемете някакви други лекарства (в това число анакинра, абатацепт или сулфасалазин), включително и такива, които не са предписани от лекаря. Вие или детето не трябва да приемате Enbrel с лекарства, съдържащи активното вещество анакинра или абатацепт.

Бременност и кърмене

Enbrel трябва да се използва по време на бременност само при категорична необходимост. Трябва да се консултирате с Вашия лекар, ако забременеете, смятате, че може да сте бременна или планирате бременност.

Ако сте получили Enbrel по време на бременност, при бебето Ви може да има по-висок риск от развитие на инфекция. Допълнително в едно проучване се съобщава за поява на повече вродени дефекти, когато майката е приемала Enbrel по време на бременността, в сравнение с майките, които не са приемали Enbrel или други подобни лекарства (TNF-антагонисти), но не се съобщава за специфичен тип на вродените дефекти. В друго проучване не е установен повишен риск от вродени дефекти, когато майката е получавала Enbrel по време на бременността. Вашият лекар ще Ви помогне да решите дали ползите от лечението превишават потенциалния риск за Вашето бебе.

Говорете с Вашия лекар, ако искате да кърмите, докато получавате лечение с Enbrel. Важно е да кажете на лекарите на Вашето бебе и на другите медицински специалисти за използването на Enbrel по време на бременността и кърменето, преди на бебето да се направи каквато и да е ваксинация.

Шофиране и работа с машини

Не се очаква употребата на Enbrel да повлияе способността за шофиране и работа с машини.

Enbrel съдържа натрий

Това лекарство съдържа по-малко от 1 mmol натрий (23 mg) на дозова единица, т.е. може да се каже, че практически не съдържа натрий.

3. Как да използвате Enbrel

Винаги използвайте това лекарство, точно както Ви е казал Вашият лекар. Ако не сте сигурни в нещо, попитайте Вашия лекар или фармацевт.

Ако чувствате, че ефектът на Enbrel е твърде силен или твърде слаб, говорете с Вашия лекар или фармацевт.

Предварително напълнената спринцовка се предлага с количество на активното вещество в дозова единица 25 mg и 50 mg.

Дозирание за възрастни пациенти (на възраст над 18 години)

Ревматоиден артрит, псориаатичен артрит и аксиален спондилоартрит, включително анкилозиращ спондилит

Обичайната доза е 25 mg, прилагани два пъти седмично, или 50 mg веднъж седмично като подкожна инжекция. Въпреки това Вашият лекар може да определи друга честота, с която да се инжектира Enbrel.

Плакатен псориазис

Обичайната доза е 25 mg два пъти седмично или 50 mg веднъж седмично.

В други случаи 50 mg могат да се прилагат два пъти седмично за максимум 12 седмици, последвани от 25 mg два пъти седмично или 50 mg веднъж седмично.

Вашият лекар ще реши колко дълго трябва да приемате Enbrel и дали е необходимо повторно лечение в зависимост от Вашия отговор. Ако Enbrel няма никакъв ефект върху Вашето състояние след 12 седмици, Вашият лекар може да Ви каже да спрете да приемате това лекарство.

Употреба при деца и юноши

Подходящата доза и честота на прилагане за детето или юношата ще зависи от телесното тегло и заболяването. Вашият лекар ще определи правилната доза за детето и ще предпише подходящата концентрация Enbrel (10 mg, 25 mg или 50 mg).

За полиартрит и разширен олигоартрит при пациенти на възраст 2 години и повече или ентезит-свързан артрит или псориаатичен артрит при пациенти на възраст 12 години и повече обичайната доза е 0,4 mg Enbrel на kg телесно тегло (максимум до 25 mg), прилаган два пъти седмично, или 0,8 mg Enbrel на kg телесно тегло (максимум до 50 mg), прилаган веднъж седмично.

За псориазис при пациенти на възраст от 6 години нагоре обичайната доза е 0,8 mg Enbrel на kg телесно тегло (до максимум 50 mg) и трябва да се прилага веднъж седмично. Ако Enbrel няма никакъв ефект върху състоянието на детето след 12 седмици, Вашият лекар може да Ви каже да спрете да използвате това лекарство.

Лекарят ще Ви даде подробни указания за приготвяне и измерване на подходящата доза.

Начин и път на прилагане

Enbrel се прилага чрез инжекция под кожата (чрез подкожна инжекция).

Enbrel може да се приема със или без храни или напитки.

Подробни указания как да се инжектира Enbrel са дадени в точка 7 „Указания за употреба”. Не смесвайте разтвора на Enbrel с което и да било друго лекарство.

За да си спомняте по-лесно, може да е от полза да записвате в дневник в кой ден (кои дни) от седмицата трябва да се използва Enbrel.

Ако сте използвали повече от необходимата доза Enbrel

Ако сте използвали повече от необходимата доза Enbrel (било то чрез инжектиране на твърде голяма доза еднократно или чрез твърде честото му приложение), говорете незабавно с лекар или фармацевт. Винаги съхранявайте картонената опаковка на лекарството у себе си, дори ако е празна.

Ако сте пропуснали да инжектирате Enbrel

Ако пропуснете една доза, трябва да я инжектирате колкото е възможно по-скоро, след като си спомните, освен ако следващата Ви доза по график не е на следващия ден, в който случай трябва да прескочите пропуснатата доза. След това продължете да инжектирате лекарството на обичайния ден(и). Ако не си спомните до деня на следващата инжекция, не вземайте двойна доза (две дози в един и същ ден), за да компенсирате пропуснатата доза.

Ако сте спрели употребата на Enbrel

Вашите симптоми може да се появят отново след спиране.

Ако имате някакви допълнителни въпроси, свързани с употребата на това лекарство, попитайте Вашия лекар или фармацевт.

4. Възможни нежелани реакции

Както всички лекарства, това лекарство може да предизвика нежелани реакции, въпреки че не всеки ги получава.

Алергични реакции

Ако се случи нещо от следните, не инжектирайте повече Enbrel. Незабавно кажете на Вашия лекар или отидете в спешното отделение на най-близката до Вас болница:

- Затруднено преглъщане или дишане.
- Подуване на лицето, гърлото, ръцете или ходилата.
- Чувство за нервност или тревожност, сърцебиене, внезапно почервяване на кожата и/или чувство за топлина.
- Тежък обрив, сърбеж или уртикария (надигнати червени или бели участъци от кожата, които често сърбят).

Сериозните алергични реакции са редки. Въпреки това всеки от по-горните симптоми може да е показателен за алергична реакция към Enbrel, така че трябва да потърсите незабавно медицинска помощ.

Сериозни нежелани реакции

Ако забележите някое от следните, Вие или детето може да се нуждаете от спешна медицинска помощ:

- Признаци на **сериозни инфекции** като много висока температура, която може да е придружена от кашлица, задух, студени тръпки, слабост или топла, зачервена, болезнена възпалена област от кожата или ставите
- Признаци на **кръвни нарушения** като кръвоизливи, поява на синини или бледност
- Признаци на **нервни нарушения** като скованост, изтръпване, промени в зрението, болка в окото или поява на слабост в ръката или крака
- Признаци на **сърдечна недостатъчност** или **влошаваща се сърдечна недостатъчност** като умора или задух при физическо усилие, подуване на глезените, чувство за тежест в гърлото или корема, нощен задух или кашлица, синкав цвят на ноктите или устните
- Признаци на **рак**: Ракът може да засегне която и да е част от тялото, включително кожата и кръвта и възможните признаци зависят от вида и мястото на рака. Тези признаци могат да включват загуба на тегло, висока температура, подуване (със или без болка), продължителна кашлица, наличие на струпеи или подутини по кожата

- Признаци на **автоимунни реакции** (образуване на антитела, които могат да увредят нормалните тъкани в тялото) като болка, сърбеж, слабост и нарушения на дишането, мисленето, усещанията или зрението
- Признаци на лупус или лупус-подобен синдром, като промени в телото, упорит обрив, треска, болка в ставите или мускулите или умора
- Признаци на **възпаление на кръвоносните съдове** като болка, висока температура, зачервяване или затопляне на кожата или сърбеж.

Това са редки или нечести нежелани реакции, но са сериозни заболявания (някои, от които могат рядко да са фатални). Ако тези признаци се появят, незабавно кажете на Вашия лекар, или посетете спешното отделение на най-близката до Вас болница.

Известни са следните нежелани реакции с Enbrel, групирани в низходяща честота:

- **Много чести** (могат да засегнат повече от 1 на 10 души):
Инфекции (включително настинки, синусит, бронхит, инфекции на пикочните пътища и кожни инфекции); реакции на инжекционното място (включително кръвоизлив, поява на синини, зачервяване, сърбеж, болка и подуване) (те не възникват толкова често след първия месец от лечението; някои пациенти развиват реакция на инжекционното място, което е използвано наскоро); и главоболие.
- **Чести** (могат да засегнат до 1 на 10 души):
Алергични реакции, треска, обрив, сърбеж, антитела, насочени срещу нормалните тъкани (образуване на автоантитела).
- **Нечести** (могат да засегнат до 1 на 100 души):
Сериозни инфекции (включително пневмония, дълбоки кожни инфекции, ставни инфекции, инфекции на кръвта и инфекции на различни места); влошаване на застойна сърдечна недостатъчност; нисък брой на червените кръвни клетки, нисък брой на белите кръвни клетки, нисък брой на неутрофилите (вид бели кръвни клетки); нисък брой на тромбоцитите; рак на кожата (с изключение на меланом); локализирано подуване на кожата (ангиоедем); уртикария (надигнати червени или бели участъци от кожата, които често сърбят); възпаление на очите; псориазис (нов или влошаващ се); възпаление на кръвоносните съдове, засягащо множество органи; повишени чернодробни ензими (при пациентите, които получават и лечение с метотрексат, честотата на повишените резултати от чернодробни кръвни изследвания е „чести“); спазми и болка в корема, диария, загуба на тегло или кръв в изпражненията (признаци на проблеми с червата).
- **Редки** (могат да засегнат до 1 на 1 000 души):
Сериозни алергични реакции (включително тежко локализирано подуване на кожата и хрипове); лимфом (вид рак на кръвта); левкемия (рак, засягащ кръвта и костния мозък); меланом (вид кожен рак); комбинирано нисък брой на тромбоцитите, еритроцитите и левкоцитите; нарушения на нервната система (с тежка мускулна слабост и признаци и симптоми, подобни на тези на множествена склероза или възпаление на нервните на очите или гръбначния мозък); туберкулоза; новопоявила се застойна сърдечна недостатъчност; гърчове; лупус или лупус-подобен синдром (симптомите могат да включват упорит обрив, треска, болки в ставите и умора); кожен обрив, който може да доведе до появата на тежки мехури и белене на кожата; лихеноидни реакции (сърбящ червеникаво-лилав кожен обрив и/или нишковидни сиво-бели линии върху лигавиците); възпаление на черния дроб, причинено от собствената имунна система на организма (автоимунен хепатит; при пациентите, получаващи лечение с метотрексат, честотата е „нечести“); нарушение на имунната система, което може да засегне белите дробове, кожата и лимфните възли (саркоидоза); възпаление или разрастване на съединителна тъкан в белите дробове (при пациентите, които получават и лечение с метотрексат, честотата на възпаление или разрастване на съединителна тъкан в белите дробове е „нечести“).

- **Много редки** (могат да засегнат до 1 на 10 000 души): Неспособност на костния мозък да произвежда основни кръвни клетки.
- **С неизвестна честота** (от наличните данни не може да бъде направена оценка): Меркел-клетъчен карцином (вид кожен рак); сарком на Капоши (рядко срещан рак, свързан с инфекция с човешки херпесен вирус 8. Сарком на Капоши най-често се среща под формата на пурпурни изменения върху кожата); прекомерно активиране на белите кръвни клетки, свързано с възпаление (синдром на активиране на макрофагите); повторна поява на хепатит В (инфекция на черния дроб); увреждане на малките филтриращи капиляри (гломерули) в бъбреците, водещо до влошена бъбречна функция (гломерулонефрит); влошаване на заболяване, наречено дерматомиозит (възпаление и отслабване на мускулите, с придружаващ кожен обрив).

Допълнителни нежелани реакции при деца и юноши

Нежеланите реакции, наблюдавани при деца и юноши и тяхната честота са сходни с тези, описани по-горе.

Съобщаване на нежелани реакции

Ако получите някакви нежелани лекарствени реакции, уведомете Вашия лекар или фармацевт. Това включва всички възможни неописани в тази листовка нежелани реакции. Можете също да съобщите нежелани реакции директно чрез националната система за съобщаване, посочена в [Приложение V](#). Като съобщавате нежелани реакции, можете да дадете своя принос за получаване на повече информация относно безопасността на това лекарство.

5. Как да съхранявате Enbrel

Да се съхранява на място, недостъпно за деца.

Не използвайте това лекарство след срока на годност, отбелязан върху картонената опаковка и предварително напълнената спринцовка след “Годен до:” и “EXP”. Срокът на годност отговаря на последния ден от посочения месец.

Да се съхранява в хладилник (2°C – 8°C). Да не се замразява.

Съхранявайте предварително напълнените спринцовки в картонената опаковка, за да се предпазят от светлина.

След като извадите спринцовката от хладилника, **изчакайте приблизително 15-30 минути, за да може разтворът на Enbrel в спринцовката да достигне стайна температура**. Не затопляйте по никакъв друг начин. След това се препоръчва незабавна употреба.

Enbrel може да се съхранява извън хладилника при температура максимум до 25°C за еднократен период до четири седмици; след това той не трябва да се поставя отново в хладилник. Enbrel трябва да се изхвърли, ако не се използва в рамките на четири седмици след изваждане от хладилника. Препоръчва се да си запишете датата, на която Enbrel е изваден от хладилника и датата, след която Enbrel трябва да се изхвърли (не повече от 4 седмици след изваждане от хладилника).

Проверете разтвора в спринцовката. Трябва да е бистър или леко опалесцентен, безцветен до бледожълт или бледокафяв и може да съдържа малки бели или почти прозрачни частици протеин. Enbrel е нормално да изглежда така. Не използвайте разтвора, ако е с променен цвят, мътен, или ако има наличие на частици, различни от гореописаните. Ако се притеснявате от вида на разтвора, обърнете се към Вашия фармацевт за помощ.

Не изхвърляйте лекарствата в канализацията или в контейнера за домашни отпадъци. Попитайте Вашия фармацевт как да изхвърляте лекарствата, които вече не използвате. Тези мерки ще спомогнат за опазване на околната среда.

6. Съдържание на опаковката и допълнителна информация

Какво съдържа Enbrel

Enbrel 25 mg инжекционен разтвор в предварително напълнена спринцовка

Активно вещество в Enbrel: етанерцепт. Всяка предварително напълнена спринцовка от Enbrel 25 mg съдържа 0,5 ml разтвор, осигуряващ 25 mg етанерцепт.

Enbrel 50 mg инжекционен разтвор в предварително напълнена спринцовка

Активно вещество в Enbrel: етанерцепт. Всяка предварително напълнена спринцовка съдържа 1,0 ml разтвор, осигуряващ 50 mg етанерцепт.

Други съставки: захароза, натриев хлорид, L-аргинин хидрохлорид, натриев хидрогенфосфат дихидрат, натриев дихидрогенфосфат дихидрат и вода за инжекции.

Как изглежда Enbrel и какво съдържа опаковката

Enbrel 25 mg инжекционен разтвор в предварително напълнена спринцовка

Enbrel се предлага като предварително напълнена спринцовка, съдържаща бистър, безцветен до бледожълт или бледокафяв инжекционен разтвор (разтвор за инжекция). Всяка опаковка съдържа 4, 8, 12 или 24 предварително напълнени спринцовки и 4, 8, 12 или 24 тампона, напоени със спирт. Не всички видове опаковки могат да бъдат пуснати на пазара.

Enbrel 50 mg инжекционен разтвор в предварително напълнена спринцовка

Enbrel се предлага като предварително напълнена спринцовка, съдържаща бистър, безцветен до бледожълт или бледокафяв инжекционен разтвор (разтвор за инжекция). Всяка опаковка съдържа 2, 4 или 12 предварително напълнени спринцовки и 2, 4 или 12 тампона, напоени със спирт. Не всички видове опаковки могат да бъдат пуснати на пазара.

Притежател на разрешението за употреба

Pfizer Europe MA EEIG
Boulevard de la Plaine 17
1050 Bruxelles
Белгия

Производител

Pfizer Manufacturing Belgium NV
Rijksweg 12,
2870 Puurs-Sint-Amands
Белгия

За допълнителна информация относно това лекарство, моля, свържете се с локалния представител на притежателя на разрешението за употреба.

België/Belgique/Belgien
Luxembourg/Luxemburg
Pfizer NV/ SA
Tél/Tel: +32 (0)2 554 62 11

Κύπρος
PFIZER ΕΛΛΑΣ Α.Ε. (CYPRUS BRANCH)
Τηλ: +357 22 817690

Česká Republika

Pfizer, spol. s r.o.
Tel: +420-283-004-111

Danmark

Pfizer ApS
Tlf: +45 44 201 100

Deutschland

Pfizer Pharma GmbH
Tel: +49 (0)30 550055-51000

България

Пфайзер Люксембург САРЛ,
Клон България
Тел: +359 2 970 4333

Eesti

Pfizer Luxembourg SARL Eesti filiaal
Tel: +372 666 7500

Ελλάδα

PFIZER ΕΛΛΑΣ Α.Ε.
Τηλ.: +30 210 67 85 800

España

Pfizer, S.L.
Télf: +34 91 490 99 00

France

Pfizer
Tél +33 (0)1 58 07 34 40

Hrvatska

Pfizer Croatia d.o.o.
Tel: +385 1 3908 777

Ireland

Pfizer Healthcare Ireland
Tel: +1800 633 363 (toll free)
Tel: +44 (0)1304 616161

Ísland

Icepharma hf.
Tel: +354 540 8000

Italia

Pfizer S.r.l.
Tel: +39 06 33 18 21

Latvija

Pfizer Luxembourg SARL filiāle Latvijā
Tel. +371 67035775

Magyarország

Pfizer Kft.
Tel: +36 1 488 3700

Malta

Vivian Corporation Ltd.
Tel: +35621 344610

Nederland

Pfizer bv
Tel: +31 (0)800 63 34 636

Norge

Pfizer AS
Tlf: +47 67 52 61 00

Österreich

Pfizer Corporation Austria Ges.m.b.H.
Tel: +43 (0)1 521 15-0

Polska

Pfizer Polska Sp. z o.o.
Tel.: +48 22 335 61 00

Portugal

Laboratórios Pfizer, Lda.
Tel: (+351) 21 423 55 00

România

Pfizer Romania S.R.L
Tel: +40 (0) 21 207 28 00

Slovenija

Pfizer Luxembourg SARL, Pfizer, podružnica
za svetovanje s področja farmacevtske
dejavnosti, Ljubljana
Tel: +386 (0)1 52 11 400

Slovenská Republika

Pfizer Luxembourg SARL, organizačná zložka
Tel: +421 2 3355 5500

Suomi/Finland

Pfizer Oy
Puh/Tel: +358 (0)9 430 040

Sverige

Pfizer AB
Tel: +46 (0)8 550 520 00

United Kingdom (Northern Ireland)

Pfizer Limited
Tel: +44 (0)1304 616161

Lietuva
Pfizer Luxembourg SARL filialas Lietuvoje
Tel. +3705 2514000

Дата на последно преразглеждане на листовката

Подробна информация за това лекарство е предоставена на уебсайта на Европейската агенция по лекарствата: <http://www.ema.europa.eu>

7. Указания за употреба

Тази точка е разделена на следните подточки:

Въведение

Стъпка 1: Подготовка за инжекция

Стъпка 2: Избор на инжекционно място

Стъпка 3: Инжектиране на разтвора Enbrel

Стъпка 4: Изхвърляне на материалите

Въведение

Следните указания обясняват как да се приготвя и инжектира Enbrel. Моля, прочетете указанията внимателно и ги следвайте стъпка по стъпка. Техниките на самоинжектиране или инжектиране на дете ще Ви бъдат указани от Вашия лекар или неговия/нейния асистент. Не се опитвайте да поставите инжекция, докато не сте сигурни как да я пригответе и направите.

Разтворът Enbrel не трябва да се смесва с никакво друго лекарство преди употреба.

Стъпка 1: Подготовка за инжекция

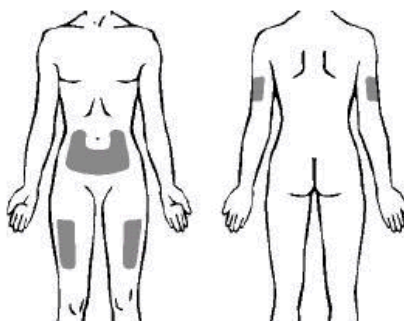
1. Подберете чиста, добре осветена, равна работна повърхност.
2. Извадете картонената опаковка с предварително напълнените спринцовки с Enbrel от хладилника и я поставете върху равна работна повърхност. Като захванете един от ъглите от горната страна на подложката, издърпайте хартиеното покритие назад. Вземете една предварително напълнена спринцовка и един напоен със спирт тампон и ги поставете върху работната повърхност. Не разклащайте предварително напълнената спринцовка с Enbrel. Загънете хартиеното покритие на подложката и върнете картонената опаковка с всички останали предварително напълнени спринцовки обратно в хладилника. Моля, вижте точка 5 за указания как да съхранявате Enbrel. Ако имате някакви въпроси относно съхраняването, обърнете се към Вашия лекар, медицинска сестра или фармацевт за по-нататъшни указания.
3. **Трябва да изчакате 15 до 30 минути, за да може разтворът на Enbrel в спринцовката да достигне стайна температура. Не сваляйте предпазителя на иглата, докато оставите спринцовката да достигне стайна температура. Ако изчакате, докато разтворът достигне стайна температура, инжекцията може да бъде по-лесно поносима за Вас. Не затопляйте Enbrel по никакъв друг начин (напр. не го затопляйте в микровълнова фурна или в гореща вода).**
4. Съберете допълнителните материали, които ще са Ви необходими за инжекцията. Те включват напоения със спирт тампон от кутията и малко памук или марля.

5. Измийте ръцете си със сапун и топла вода.
6. Проверете разтвора в спринцовката. Трябва да е бистър или леко опалесцентен, безцветен до бледожълт или бледокафяв и може да съдържа малки бели или почти прозрачни частици протеин. Enbrel е нормално да изглежда така. Не използвайте разтвора, ако е с променен цвят, мътен, или ако има наличие на частици, различни от гореописаните. Ако се притеснявате от вида на разтвора, обърнете се към Вашия фармацевт за помощ.

Стъпка 2: Избор на инжекционно място

1. Трите препоръчвани инжекционни места за Enbrel с използване на предварително напълнена спринцовка са: (1) отпред в средата на бедрата; (2) корема, с изключение на областта с диаметър 5 сантиметра около пъпа; и (3) външната част на мишниците (вижте Диаграма 1). Ако си поставяте инжекцията сами, не трябва да използвате външната част на мишниците.

Диаграма 1



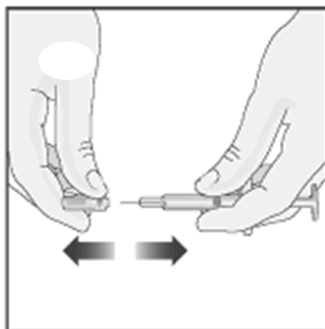
2. За всяка нова инжекция трябва да се използва различно място. Всяка нова инжекция трябва да се прави на поне 3 cm от старата. Не инжектирайте на места, където кожата е болезнена, насинена, зачервена или втвърдена. Избягвайте места с белези или стрии. (Може да е от полза да си водите записки за мястото на предхождащите инжекции.)
3. Ако Вие или детето имате псориазис, трябва да се опитате да не инжектирате направо в надигнати, удебелени, зачервени или лющещи се участъци от кожата („кожни псориазични лезии”).

Стъпка 3: Инжектиране на разтвора Enbrel

1. Избършете инжекционното място, където ще се инжектира Enbrel, с напоения със спирт тампон, като използвате кръгови движения. **Не** докосвайте тази област повторно, преди да направите инжекцията.
2. Вземете предварително напълнената спринцовка от равната работна повърхност. Отстранете предпазителя на иглата, като го издърпате рязко от спринцовката (вижте Диаграма 2). **Внимавайте да не огъвате или усуквате предпазителя, докато го отстранявате, за да не повредите иглата.**

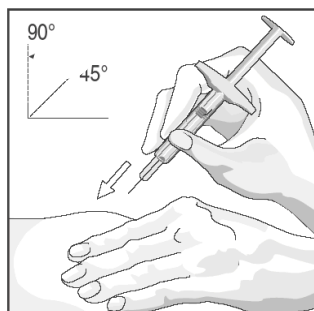
Когато свалите предпазителя на иглата, на върха на иглата може да забележите капка течност; това е нормално. Не докосвайте иглата и не допускайте тя да докосне никаква повърхност. Не докосвайте и не почуквайте буталото. Това може да причини изтичане на течност.

Диаграма 2



3. След като почистената област от кожата изсъхне, захванете я и я придържайте здраво с едната ръка. С другата ръка дръжте спринцовката като молив.
4. С бързо, кратко движение вкарайте иглата докрай в кожата под ъгъл между 45° и 90° (вижте Диаграма 3). Когато добиете опит, ще установите кой ъгъл е най-удобен за Вас или за детето. Внимавайте да не забравите иглата в кожата прекалено бавно или с голяма сила.

Диаграма 3



5. Когато иглата е вкарана изцяло в кожата, пуснете кожата, която държите. Със свободната си ръка дръжте спринцовката близо до основата ѝ, за да я стабилизирате. След това натиснете буталото, за да инжектирате целия разтвор с **бавна**, постоянна скорост (вижте Диаграма 4).

Диаграма 4



6. Когато спринцовката се изпразни, издърпайте иглата от кожата, като внимавате да я държите под същия ъгъл, под който сте я вкарали. На инжекционното място може да има леко кървене. Можете да притиснете инжекционното място с малко памук или марля в продължение на 10 секунди. Не търкайте инжекционното място. Ако е необходимо, можете да превържете инжекционното място с бинт.

Стъпка 4: Изхвърляне на материалите

- Предварително напълнената спринцовка е само за еднократна употреба. Спринцовката и иглата не трябва **НИКОГА** да се използват повторно. **НИКОГА** не поставяйте обратно предпазителя на иглата. Изхвърлете иглата и спринцовката според указанията на Вашите лекар, медицинска сестра или фармацевт.

Ако имате някакви въпроси, моля, говорете с лекар, медицинска сестра или фармацевт, които са запознати с Enbrel.

Листовка: информация за потребителя

Enbrel 25 mg инжекционен разтвор в предварително напълнена писалка етанерцепт (etanercept)

Прочетете внимателно цялата листовка, преди да започнете да прилагате това лекарство, тъй като тя съдържа важна за Вас информация.

- Запазете тази листовка. Може да се наложи да я прочетете отново.
- Вашият лекар ще Ви даде и карта на пациента, съдържаща важна информация за безопасност, която трябва да знаете преди и по време на лечението с Enbrel.
- Ако имате някакви допълнителни въпроси, попитайте Вашия лекар, фармацевт или медицинска сестра.
- Това лекарство е предписано лично на Вас или на детето, за което се грижите. Не го преотстъпвайте на други хора. То може да им навреди, независимо че признаците на тяхното заболяване са същите като Вашите или като на детето, за което се грижите.
- Ако получите някакви нежелани реакции, уведомете Вашия лекар или фармацевт. Това включва и всички възможни нежелани реакции, неописани в тази листовка. Вижте точка 4.

Какво съдържа тази листовка

Информацията в тази листовка е организирана в следните 7 точки:

1. Какво представлява Enbrel и за какво се използва
2. Какво трябва да знаете, преди да използвате Enbrel
3. Как да използвате Enbrel
4. Възможни нежелани реакции
5. Как да съхранявате Enbrel
6. Съдържание на опаковката и допълнителна информация
7. Указания за употреба

1. Какво представлява Enbrel и за какво се използва

Enbrel е лекарство, което е съставено от два човешки белтъка. Той блокира активността на друг белтък в организма, който причинява възпаление. Enbrel действа чрез ограничаване на възпалението, свързано с определени заболявания.

При възрастни (над 18 години) Enbrel може да се използва при умерен или тежък **ревматоиден артрит, псориаатичен артрит, тежък аксиален спондилоартрит**, включително **анкилозиращ спондилит**, и умерен или тежък **псориазис** – обикновено в случаите, когато другите широко използвани лечения не са дали достатъчно добър резултат или не са подходящи за Вас.

При ревматоиден артрит Enbrel обикновено се използва в комбинация с метотрексат, въпреки че може да се използва и самостоятелно, ако лечението с метотрексат е неподходящо за Вас. Независимо дали се използва самостоятелно или в комбинация с метотрексат, Enbrel може да забави увреждането на Вашите стави, причинено от ревматоидния артрит, и да подобри способността Ви да извършвате нормални ежедневни дейности.

При пациенти с псориаатичен артрит, със засягане на множество стави, Enbrel може да подобри способността да се извършват обичайните ежедневни дейности. При пациенти с множество симетрични болезнени или отекли стави (напр. ръце, китки и ходила) Enbrel може да забави структурното увреждане на тези стави, причинено от болестта.

Enbrel се предписва също за лечение на следните заболявания при деца и юноши:

- За следните типове ювенилен идиопатичен артрит, когато лечението с метотрексат не е дало достатъчно добър резултат или не е подходящо за тях:

- Полиартрит (с положителен или отрицателен ревматоиден фактор) и разширен олигоартрит при пациенти на възраст 2 години и повече
- Псориазичен артрит при пациенти на възраст 12 години и повече
- За ентезит-свързан артрит при пациенти на възраст 12 години и повече, когато другите широко използвани лечения не са дали достатъчно добър резултат или не са подходящи за тях
- Тежък псориазис при пациенти на възраст 6 години и повече, които са имали недостатъчен отговор на (или не са в състояние да приемат) фототерапия и друга системна терапия.

2. Какво трябва да знаете, преди да използвате Enbrel

Не използвайте Enbrel

- ако Вие или детето, за което се грижите, сте алергични към етанерцепт или към някоя от останалите съставки на Enbrel (изброени в точка 6). Ако Вие или детето получите алергични реакции като стягане в гърдите, хрипове, замаяност или обрив, не инжектирайте повече Enbrel и незабавно се свържете с Вашия лекар.
- ако Вие или детето имате или сте в риск от развитие на сериозна инфекция на кръвта, наречена сепсис. Ако не сте сигурни, моля, свържете се с Вашия лекар.
- ако Вие или детето имате някакъв вид инфекция. Ако не сте сигурни, моля, говорете с Вашия лекар.

Предупреждения и предпазни мерки

Говорете с Вашия лекар, преди да приемете Enbrel.

- **Алергични реакции:** Ако Вие или детето получите алергични реакции като стягане в гърдите, хрипове, замаяност или обрив, не инжектирайте повече Enbrel и незабавно се свържете с Вашия лекар.
- **Инфекции/хирургични намеси:** Ако Вие или детето развиете нова инфекция или ще имате някаква голяма хирургична намеса, Вашият лекар може да поиска да проследи лечението с Enbrel.
- **Инфекции/диабет:** Кажете на Вашия лекар, ако Вие или детето имате анамнеза за повтарящи се инфекции или страдате от диабет или други състояния, които повишават риска от инфекция.
- **Инфекции/проследяване:** Кажете на Вашия лекар за всяко предстоящо пътуване извън Европейския регион. Ако Вие или детето развиете симптоми на инфекция като температура, студени тръпки или кашлица, незабавно уведомете Вашия лекар. Вашият лекар може да реши да продължи да проследява Вас или детето за наличие на инфекции, след като Вие или детето прекратите употребата на Enbrel.
- **Туберкулоза:** Тъй като при пациенти, лекувани с Enbrel, се съобщава за случаи на туберкулоза, Вашият лекар ще провери за признаци и симптоми на туберкулоза, преди да предпише Enbrel. Това може да включва обстойна анамнеза, рентгенография на гръдния кош и туберкулинов тест. Провеждането на тези изследвания трябва да се запише в картата на пациента. Много е важно да кажете на Вашия лекар, ако Вие или детето някога сте имали туберкулоза, или ако сте били в близък контакт с някой, който е имал туберкулоза. Ако по време на лечението или след него се появят симптоми на туберкулоза (например продължителна кашлица, загуба на тегло, отпуснатост, лека треска), или някаква друга инфекция, незабавно кажете на Вашия лекар.
- **Хепатит В:** Кажете на Вашия лекар, ако Вие или детето имате или някога сте имали хепатит В. Вашият лекар трябва да Ви изследва за наличие на инфекция с хепатит В, преди

Вие или детето да започнете лечение с Enbrel. Лечението с Enbrel може да доведе до повторно активиране на хепатит В при пациенти, които вече са били инфектирани с вируса на хепатит В. Ако това се случи, трябва да спрете да използвате Enbrel.

- **Хепатит С:** Кажете на Вашия лекар, ако Вие или детето имате хепатит С. Вашият лекар може да пожелае да проследи лечението с Enbrel, в случай че инфекцията се задълбочи.
- **Нарушения на кръвта:** Незабавно потърсете медицински съвет, ако Вие или детето имате признаци или симптоми като постоянно висока температура, възпалено гърло, поява на синини, кръвоизлив или бледност. Такива симптоми могат да насочат към съществуване на потенциално животозастрашаващи нарушения на кръвта, които могат да налагат спиране на Enbrel.
- **Нарушения на нервната система и окото:** Кажете на Вашия лекар, ако Вие или детето имате множествена склероза, неврит на очния нерв (възпаление на нервите на окото) или трансверзален миелит (възпаление на гръбначния мозък). Вашият лекар ще определи дали Enbrel е подходящо лечение.
- **Застойна сърдечна недостатъчност:** Кажете на Вашия лекар, ако Вие или детето имате анамнеза за застойна сърдечна недостатъчност, тъй като Enbrel трябва да се използва с повишено внимание при тези обстоятелства.
- **Рак:** Кажете на Вашия лекар, ако имате или някога сте имали лимфом (вид рак на кръвта) или някакъв друг рак, преди да Ви бъде приложен Enbrel.
 - Пациенти с тежък ревматоиден артрит, които отдавна страдат от това заболяване, може да са с по-висок от средния риск за развитие на лимфом.
 - Деца и възрастни, приемащи Enbrel, могат да имат повишен риск от развитие на лимфом или друг вид рак.Някои деца и пациенти в юношеска възраст, които са получили Enbrel или други лекарства, действащи по същия начин както Enbrel, са развили различни видове рак, включително необичайни видове, които понякога водят до смърт.
Някои пациенти, получаващи Enbrel, са развили рак на кожата. Уведомете Вашия лекар, ако Вие или детето получите някаква промяна във вида на кожата или израстъци по кожата.
- **Варицела:** Кажете на Вашия лекар, ако Вие или детето сте изложени на варицела, докато използвате Enbrel. Вашият лекар ще определи дали е подходящо превантивно лечение за варицела.
- **Латекс:** Капачката на иглата на писалката MYCLIC е направена от латекс (сух естествен каучук). Свържете се с Вашия лекар, преди да използвате Enbrel, ако този, който работи с капачката на иглата, или този, на когото ще се прилага Enbrel, имат известна или възможна свръхчувствителност (алергия) към латекс.
- **Злоупотреба с алкохол:** Enbrel не трябва да се използва за лечение на хепатит, свързан със злоупотреба с алкохол. Моля, уведомете Вашия лекар, ако Вие или детето, за което се грижите, имате анамнеза за злоупотреба с алкохол.
- **Грануломатоза на Вегенер:** Enbrel не се препоръчва за лечение на грануломатоза на Вегенер, рядко възпалително заболяване. Ако Вие или детето, за което се грижите, имате грануломатоза на Вегенер, говорете с Вашия лекар.
- **Противодиабетни лекарства:** Кажете на Вашия лекар, ако Вие или детето имате диабет или приемате лекарства за лечение на диабет. Вашият лекар може да реши дали Вие или детето имате нужда от по-малко противодиабетни лекарства, докато приемате Enbrel.

Деца и юноши

Ваксинации: Ако е възможно, при децата трябва да са проведени всички ваксинации, преди да използват Enbrel. Някои ваксини като пероралната полиомиелитна ваксина не трябва да се прилагат, докато се използва Enbrel. Моля, консултирайте се с Вашия лекар, преди Вие или детето да приемате някакви ваксини.

Обикновено Enbrel не трябва да се използва при деца с полиартрит или разширен олигоартрит под 2-годишна възраст или при деца с ентезит-свързан артрит или псориазис под 12-годишна възраст, или при деца с псориазис под 6-годишна възраст.

Други лекарства и Enbrel

Трябва да кажете на Вашия лекар или фармацевт, ако Вие или детето приемате, наскоро сте приемали или е възможно да приемете други лекарства (в това число анакинра, абатацепт или сулфасалазин), включително и такива, които не са предписани от лекаря. Вие или детето не трябва да приемате Enbrel с лекарства, съдържащи активното вещество анакинра или абатацепт.

Бременност и кърмене

Enbrel трябва да се използва по време на бременност само при категорична необходимост. Трябва да се консултирате с Вашия лекар, ако забременеете, смятате, че може да сте бременна или планирате бременност.

Ако сте получили Enbrel по време на бременност, при бебето Ви може да има по-висок риск от развитие на инфекция. Допълнително в едно проучване се съобщава за поява на повече вродени дефекти, когато майката е приемала Enbrel по време на бременността, в сравнение с майките, които не са приемали Enbrel или други подобни лекарства (TNF-антагонисти), но не се съобщава за специфичен тип на вродените дефекти. В друго проучване не е установен повишен риск от вродени дефекти, когато майката е получавала Enbrel по време на бременността. Вашият лекар ще Ви помогне да решите дали ползите от лечението превишават потенциалния риск за Вашето бебе.

Говорете с Вашия лекар, ако искате да кърмите, докато получавате лечение с Enbrel. Важно е да кажете на лекарите на Вашето бебе и на другите медицински специалисти за използването на Enbrel по време на бременността и кърменето, преди на бебето да се направи каквато и да е ваксинация.

Шофиране и работа с машини

Не се очаква употребата на Enbrel да повлияе способността за шофиране и работа с машини.

Enbrel съдържа натрий

Това лекарство съдържа по-малко от 1 mmol натрий (23 mg) на дозова единица, т.е. може да се каже, че практически не съдържа натрий.

3. Как да използвате Enbrel

Винаги използвайте това лекарство, точно както Ви е казал Вашият лекар. Ако не сте сигурни в нещо, попитайте Вашия лекар или фармацевт.

Ако считате, че ефектът на Enbrel е твърде силен или твърде слаб, говорете с Вашия лекар или фармацевт.

Предписан Ви е Enbrel с количество на активното вещество 25 mg в дозова единица. Enbrel с количество на активното вещество 50 mg в дозова единица се предлага за дозите по 50 mg.

Дозирание за възрастни пациенти (на възраст над 18 години)

Ревматоиден артрит, псориаатичен артрит и аксиален спондилоартрит, включително анкилозиращ спондилит

Обичайната доза е 25 mg, прилагани два пъти седмично, или 50 mg веднъж седмично като подкожна инжекция. Въпреки това Вашият лекар може да определи друга честота, с която да се инжектира Enbrel.

Плакатен псориазис

Обичайната доза е 25 mg два пъти седмично или 50 mg веднъж седмично.

В други случаи 50 mg могат да се прилагат два пъти седмично за максимум 12 седмици, последвани от 25 mg два пъти седмично или 50 mg веднъж седмично.

Вашият лекар ще реши колко дълго трябва да приемате Enbrel и дали е необходимо повторно лечение в зависимост от Вашия отговор. Ако Enbrel няма никакъв ефект върху Вашето заболяване след 12 седмици, Вашият лекар може да Ви каже да спрете да приемате това лекарство.

Употреба при деца и юноши

Подходящата доза и честота на прилагане за детето или юношата ще зависи от телесното тегло и заболяването. Вашият лекар ще определи правилната доза за детето и ще предпише Enbrel с подходящото количество на активното вещество (10 mg, 25 mg или 50 mg).

За полиартрит и разширен олигоартрит при пациенти на възраст 2 години и повече или ентезит-свързан артрит или псориаатичен артрит при пациенти на възраст 12 години и повече обичайната доза е 0,4 mg Enbrel на kg телесно тегло (максимум до 25 mg), прилаган два пъти седмично, или 0,8 mg Enbrel на kg телесно тегло (максимум до 50 mg), прилаган веднъж седмично.

За псориазис при пациенти на възраст от 6 години нагоре обичайната доза е 0,8 mg Enbrel на kg телесно тегло (до максимум 50 mg) и трябва да се прилага веднъж седмично. Ако Enbrel няма никакъв ефект върху заболяването на детето след 12 седмици, Вашият лекар може да Ви каже да спрете да използвате това лекарство.

Лекарят ще Ви даде подробни указания за приготвяне и измерване на подходящата доза.

Начин и път на прилагане

Enbrel се прилага чрез инжекция под кожата (чрез подкожна инжекция).

Enbrel може да се приема със или без храна или напитки.

Подробни указания как да се инжектира Enbrel са дадени в точка 7 „Указания за употреба”. Не смесвайте разтвора на Enbrel с което и да било друго лекарство.

За да си спомняте по-лесно, може да е от полза да записвате в дневник в кой ден (кои дни) от седмицата трябва да се използва Enbrel.

Ако сте използвали повече от необходимата доза Enbrel

Ако сте използвали повече от необходимата доза Enbrel (било то чрез инжектиране на твърде голяма доза еднократно или чрез твърде честото му приложение), говорете незабавно с лекар или фармацевт. Винаги съхранявайте картонената опаковка на лекарството у себе си, дори ако е празна.

Ако сте пропуснали да инжектирате Enbrel

Ако пропуснете една доза, трябва да я инжектирате колкото е възможно по-скоро, след като си спомните, освен ако следващата Ви доза по график не е на следващия ден, в който случай трябва да прескочите пропуснатата доза. След това продължете да инжектирате лекарството на обичайния ден(и). Ако не си спомните до деня на следващата инжекция, не вземайте двойна доза (две дози в един и същ ден), за да компенсирате пропуснатата доза.

Ако сте спрели употребата на Enbrel

Вашите симптоми може да се появят отново след спиране.

Ако имате някакви допълнителни въпроси, свързани с употребата на това лекарство, попитайте Вашия лекар или фармацевт.

4. Възможни нежелани реакции

Както всички лекарства, това лекарство може да предизвика нежелани реакции, въпреки че не всеки ги получава.

Алергични реакции

Ако се случи нещо от следните, не инжектирайте повече Enbrel. Незабавно кажете на Вашия лекар или отидете в спешното отделение на най-близката до Вас болница:

- Затруднено преглъщане или дишане.
- Подуване на лицето, гърлото, ръцете или ходилата.
- Чувство за нервност или тревожност, сърцебиене, внезапно почервяване на кожата и/или чувство за топлина.
- Тежък обрив, сърбеж или уртикария (надигнати червени или бели участъци от кожата, които често сърбят).

Сериозните алергични реакции са редки. Въпреки това всеки от по-горните симптоми може да е показателен за алергична реакция към Enbrel, така че трябва да потърсите незабавно медицинска помощ.

Сериозни нежелани реакции

Ако забележите някое от следните, Вие или детето може да се нуждаете от спешна медицинска помощ:

- Признаци на **сериозни инфекции** като много висока температура, която може да е придружена от кашлица, задух, студени тръпки, слабост или топла, зачервена, болезнена възпалена област от кожата или ставите
- Признаци на **кръвни нарушения** като кръвоизливи, поява на синини или бледност
- Признаци на **нервни нарушения** като скованост, изтръпване, промени в зрението, болка в окото или поява на слабост в ръката или крака
- Признаци на **сърдечна недостатъчност** или **влошаваща се сърдечна недостатъчност** като умора или задух при физическо усилие, подуване на глезените, чувство за тежест в гърлото или корема, нощен задух или кашлица, синкав цвят на ноктите или устните
- Признаци на **рак**: Ракът може да засегне която и да е част от тялото, включително кожата и кръвта и възможните признаци зависят от вида и мястото на рака. Тези признаци могат да включват загуба на тегло, висока температура, подуване (със или без болка), продължителна кашлица, наличие на струпеи или подутини по кожата

- Признаци на **автоимунни реакции** (образуване на антитела, които могат да увредят нормалните тъкани в тялото) като болка, сърбеж, слабост и нарушения на дишането, мисленето, усещанията или зрението
- Признаци на лупус или лупус-подобен синдром, като промени в телото, упорит обрив, треска, болка в ставите или мускулите или умора
- Признаци на **възпаление на кръвоносните съдове** като болка, висока температура, зачервяване или затопляне на кожата или сърбеж.

Това са редки или нечести нежелани реакции, но са сериозни заболявания (някои, от които могат рядко да са фатални). Ако тези признаци се появят, незабавно кажете на Вашия лекар, или посетете спешното отделение на най-близката до Вас болница.

Известни са следните нежелани реакции с Enbrel, групирани в низходяща честота:

- **Много чести** (могат да засегнат повече от 1 на 10 души):
Инфекции (включително настинки, синусит, бронхит, инфекции на пикочните пътища и кожни инфекции); реакции на инжекционното място (включително кръвоизлив, поява на синини, зачервяване, сърбеж, болка и подуване) (те не възникват толкова често след първия месец от лечението; някои пациенти развиват реакция на инжекционното място, което е използвано наскоро); и главоболие.
- **Чести** (могат да засегнат до 1 на 10 души):
Алергични реакции, треска, обрив, сърбеж, антитела, насочени срещу нормалните тъкани (образуване на автоантитела).
- **Нечести** (могат да засегнат до 1 на 100 души):
Сериозни инфекции (включително пневмония, дълбоки кожни инфекции, ставни инфекции, инфекции на кръвта и инфекции на различни места); влошаване на застойна сърдечна недостатъчност; нисък брой на червените кръвни клетки, нисък брой на белите кръвни клетки, нисък брой на неутрофилите (вид бели кръвни клетки); нисък брой на тромбоцитите; рак на кожата (с изключение на меланом); локализирано подуване на кожата (ангиоедем); уртикария (надигнати червени или бели участъци от кожата, които често сърбят); възпаление на очите; псориазис (нов или влошаващ се); възпаление на кръвоносните съдове, засягащо множество органи; повишени чернодробни ензими (при пациентите, които получават и лечение с метотрексат, честотата на повишените резултати от чернодробни кръвни изследвания е „чести“); спазми и болка в корема, диария, загуба на тегло или кръв в изпражненията (признаци на проблеми с червата).
- **Редки** (могат да засегнат до 1 на 1 000 души):
Сериозни алергични реакции (включително тежко локализирано подуване на кожата и хрипове); лимфом (вид рак на кръвта); левкемия (рак, засягащ кръвта и костния мозък); меланом (вид кожен рак); комбинирано нисък брой на тромбоцитите, еритроцитите и левкоцитите; нарушения на нервната система (с тежка мускулна слабост и признаци и симптоми, подобни на тези на множествена склероза или възпаление на нервните на очите или гръбначния мозък); туберкулоза; новопоявила се застойна сърдечна недостатъчност; гърчове; лупус или лупус-подобен синдром (симптомите могат да включват упорит обрив, треска, болки в ставите и умора); кожен обрив, който може да доведе до появата на тежки мехури и белене на кожата; лихеноидни реакции (сърбящ червеникаво-лилав кожен обрив и/или нишковидни сиво-бели линии върху лигавиците); възпаление на черния дроб, причинено от собствената имунна система на организма (автоимунен хепатит; при пациентите, получаващи лечение с метотрексат, честотата е „нечести“); нарушение на имунната система, което може да засегне белите дробове, кожата и лимфните възли (саркоидоза); възпаление или разрастване на съединителна тъкан в белите дробове (при пациентите, които получават и лечение с метотрексат, честотата на възпаление или разрастване на съединителна тъкан в белите дробове е „нечести“).

- **Много редки** (могат да засегнат до 1 на 10 000 души): Неспособност на костния мозък да произвежда основни кръвни клетки.
- **С неизвестна честота** (от наличните данни не може да бъде направена оценка): Меркел-клетъчен карцином (вид кожен рак); сарком на Капоши (рядко срещан рак, свързан с инфекция с човешки херпесен вирус 8. Сарком на Капоши най-често се среща под формата на пурпурни изменения върху кожата); прекомерно активиране на белите кръвни клетки, свързано с възпаление (синдром на активиране на макрофагите); повторна поява на хепатит В (инфекция на черния дроб); увреждане на малките филтриращи капиляри (гломерули) в бъбреците, водещо до влошена бъбречна функция (гломерулонефрит); влошаване на заболяване, наречено дерматомиозит (възпаление и отслабване на мускулите, с придружаващ кожен обрив).

Допълнителни нежелани реакции при деца и юноши

Нежеланите реакции, наблюдавани при деца и юноши и тяхната честота са сходни с тези, описани по-горе.

Съобщаване на нежелани реакции

Ако получите някакви нежелани лекарствени реакции, уведомете Вашия лекар или фармацевт. Това включва всички възможни неописани в тази листовка нежелани реакции. Можете също да съобщите нежелани реакции директно чрез националната система за съобщаване, посочена в [Приложение V](#). Като съобщавате нежелани реакции, можете да дадете своя принос за получаване на повече информация относно безопасността на това лекарство.

5. Как да съхранявате Enbrel

Да се съхранява на място, недостъпно за деца.

Не използвайте това лекарство след срока на годност, отбелязан върху картонената опаковка и върху предварително напълнената писалка MYCLIC след “Годен до:” и “EXP”. Срокът на годност отговаря на последния ден от посочения месец.

Да се съхранява в хладилник (2°C – 8°C). Да не се замразява.

Съхранявайте предварително напълнените писалки в картонената опаковка, за да се предпазят от светлина.

След като извадите предварително напълнена писалка от хладилника, **изчакайте приблизително 15-30 минути, за да може разтворът на Enbrel в писалката да достигне стайна температура**. Не затопляйте по никакъв друг начин. След това се препоръчва незабавна употреба.

Enbrel може да се съхранява извън хладилника при температура максимум до 25°C за еднократен период до четири седмици; след това той не трябва да се поставя отново в хладилник. Enbrel трябва да се изхвърли, ако не се използва в рамките на четири седмици след изваждане от хладилника. Препоръчва се да си запишете датата, на която Enbrel е изваден от хладилника и датата, след която Enbrel трябва да се изхвърли (не повече от 4 седмици след изваждане от хладилника).

Проверете разтвора в писалката, като погледнете в прозрачното прозорче за наблюдение. Трябва да е бистър или леко опалесцентен, безцветен до бледожълт или бледокафяв и може да съдържа малки бели или почти прозрачни частици протеин. Enbrel е нормално да изглежда така. Не използвайте разтвора, ако е с променен цвят, мътен или ако има наличие на частици, различни от гореописаните. Ако се притеснявате от вида на разтвора, обърнете се към Вашия фармацевт за помощ.

Не изхвърляйте лекарствата в канализацията или в контейнера за домашни отпадъци. Попитайте Вашия фармацевт как да изхвърляте лекарствата, които вече не използвате. Тези мерки ще спомогнат за опазване на околната среда.

6. Съдържание на опаковката и допълнителна информация

Какво съдържа Enbrel

Активно вещество в Enbrel: етанерцепт. Всяка предварително напълнена писалка MYCLIC съдържа 25 mg етанерцепт.

Други съставки: захароза, натриев хлорид, L-аргинин хидрохлорид, натриев хидрогенфосфат дихидрат, натриев дихидрогенфосфат дихидрат и вода за инжекции.

Как изглежда Enbrel и какво съдържа опаковката

Enbrel се предлага като инжекционен разтвор в предварително напълнена писалка (MYCLIC) (разтвор за инжекция). Писалката MYCLIC съдържа бистър, безцветен до бледожълт или бледокафяв инжекционен разтвор. Всяка опаковка съдържа 4, 8 или 24 писалки и 4, 8 или 24 тампона, напоени със спирт. Не всички видове опаковки могат да бъдат пуснати на пазара.

Притежател на разрешението за употреба

Pfizer Europe MA EEIG
Boulevard de la Plaine 17
1050 Bruxelles
Белгия

Производител

Pfizer Manufacturing Belgium NV
Rijksweg 12,
2870 Puurs-Sint-Amands
Белгия

За допълнителна информация относно това лекарство, моля, свържете се с локалния представител на притежателя на разрешението за употреба.

België/Belgique/Belgien
Luxembourg/Luxemburg
Pfizer NV/SA
Tél/Tel: +32 (0)2 554 62 11

Κύπρος
PFIZER ΕΛΛΑΣ Α.Ε.(CYPRUS BRANCH)
Τηλ: +357 22 817690

Česká Republika
Pfizer, spol. s r.o.
Tel: +420-283-004-111

Magyarország
Pfizer Kft.
Tel: +36 1 488 3700

Danmark
Pfizer ApS
Tlf: +45 44 201 100

Malta
Vivian Corporation Ltd.
Tel: +35621 344610

Deutschland
Pfizer Pharma GmbH
Tel: +49 (0)30 550055-51000

Nederland
Pfizer bv
Tel: +31 (0)800 63 34 636

България

Пфайзер Люксембург САРЛ,
Клон България
Тел: +359 2 970 4333

Eesti

Pfizer Luxembourg SARL Eesti filiaal
Tel: +372 666 7500

Ελλάδα

PFIZER ΕΛΛΑΣ Α.Ε.
Τηλ.: +30 210 67 85 800

España

Pfizer, S.L.
Télf: +34 91 490 99 00

France

Pfizer
Tél +33 (0)1 58 07 34 40

Hrvatska

Pfizer Croatia d.o.o.
Tel: +385 1 3908 777

Ireland

Pfizer Healthcare Ireland
Tel: +1800 633 363 (toll free)
Tel: +44 (0)1304 616161

Ísland

Icepharma hf.
Tel: +354 540 8000

Italia

Pfizer S.r.l.
Tel: +39 06 33 18 21

Latvija

Pfizer Luxembourg SARL filiāle Latvijā
Tel. +371 67035775

Lietuva

Pfizer Luxembourg SARL filialas Lietuvoje
Tel. +3705 2514000

Norge

Pfizer AS
Tlf: +47 67 52 61 00

Österreich

Pfizer Corporation Austria Ges.m.b.H.
Tel: +43 (0)1 521 15-0

Polska

Pfizer Polska Sp. z o.o.
Tel.: +48 22 335 61 00

Portugal

Laboratórios Pfizer, Lda.
Tel: (+351) 21 423 55 00

România

Pfizer Romania S.R.L
Tel: +40 (0) 21 207 28 00

Slovenija

Pfizer Luxembourg SARL, Pfizer, podružnica
za svetovanje s področja farmacevtske
dejavnosti, Ljubljana
Tel: +386 (0)1 52 11 400

Slovenská Republika

Pfizer Luxembourg SARL, organizačná zložka
Tel: +421 2 3355 5500

Suomi/Finland

Pfizer Oy
Puh/Tel: +358 (0)9 430 040

Sverige

Pfizer AB
Tel: +46 (0)8 550 520 00

United Kingdom (Northern Ireland)

Pfizer Limited
Tel: +44 (0)1304 616161

Дата на последно преразглеждане на листовката

Подробна информация за това лекарство е предоставена на уебсайта на Европейската агенция по лекарствата: <http://www.ema.europa.eu>

7. Указания за употреба

Enbrel 25 mg инжекционен разтвор в предварително напълнена писалка етанерцепт (etanercept) Само за подкожна инжекция

Въведение

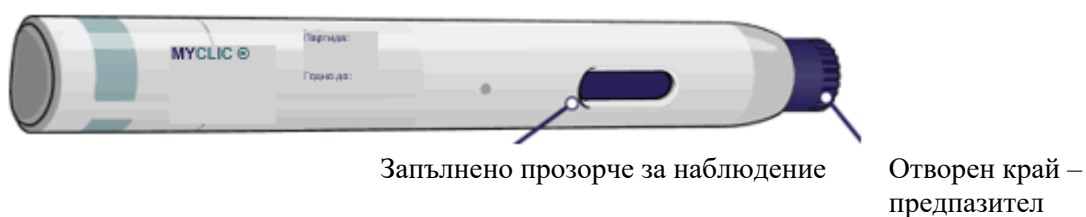
- Следните указания обясняват как се използва писалката MYCLIC за инжектиране на Enbrel.
- Моля, прочетете внимателно указанията и ги следвайте стъпка по стъпка.
- Вашият лекар ще Ви каже как да инжектирате Enbrel. Не се опитвайте да поставите инжекцията, докато не сте сигурни, че разбирате как да използвате правилно писалката MYCLIC.
- Ако имате въпроси за това как да поставите инжекцията, потърсете съдействие от Вашия лекар.

Предварително напълнената писалка MYCLIC

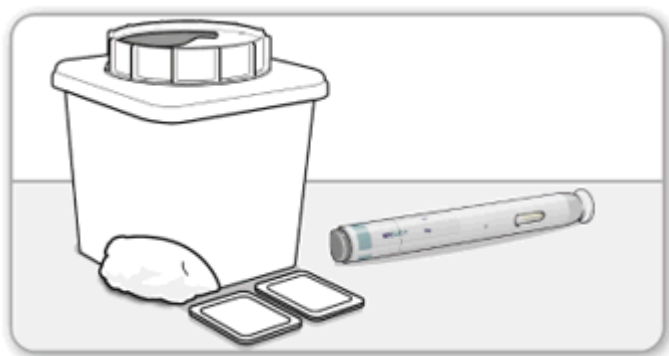
Преди инжектиране



След инжектиране



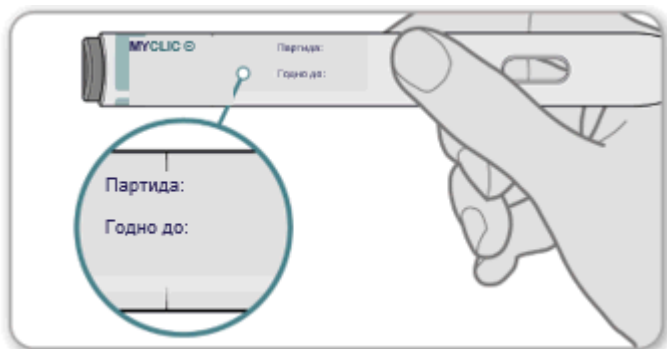
Стъпка 1 Приготвяне за Enbrel инжекция



- **Поставете** следните неща за всяка инжекция на чиста, добре осветена, равна повърхност:
 - Една предварително напълнена писалка MYCLIC.
 - Един тампон, напоен със спирт.
 - Подходящ контейнер за остри предмети (не е включен).
 - Чисти памучни или марлени тампони (не са включени).
- **Не** разклащайте писалката.
- **Не** отстранявайте бялата капачка, докато не бъдете инструктирани да направите това.

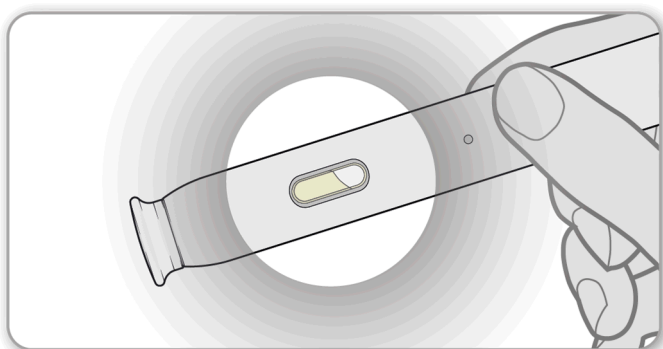
- За да избегнете дискомфорта при инжектирането, оставете писалката на стайна температура за 15 до 30 минути с поставена бяла капачка.
- **Не** затопляйте писалката по никакъв друг начин.

Стъпка 2 Проверка на етикета за срока на годност и дозата



- **Проверете** срока на годност (месец/година) върху етикета на писалката.
- **Уверете се**, че на етикета на писалката е записано правилното количество на активното вещество в дозова единица.
- Ако срокът на годност е изтекъл или не е Вашата предписана доза, **не** използвайте писалката и се свържете с Вашия лекар за съдействие.

Стъпка 3 Проверка на лекарството



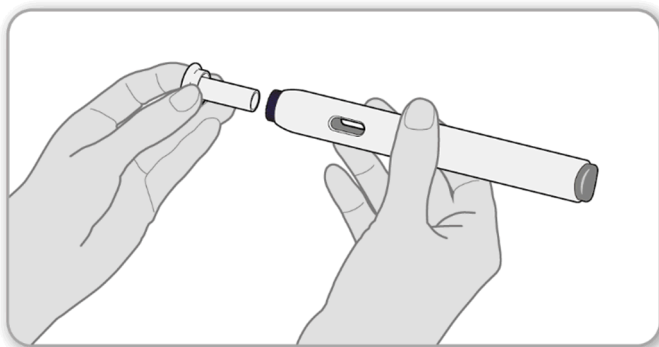
- **Проверете** лекарството в писалката, като погледнете в прозрачното прозорче за наблюдение. Разтворът трябва да е бистър или леко опалесцентен, безцветен до бледожълт или бледокафяв и може да съдържа малки бели или почти прозрачни частици протеин. Нормално е Enbrel да изглежда така.
- **Не използвайте** лекарството, ако е с променен цвят, мътен или ако има наличие на частици, различни от гореописаните. Ако се притеснявате относно външния вид на лекарството, обърнете се към Вашия лекар за съдействие.
- **Забележка:** Възможно е да видите въздушни мехурчета през прозорчето. Това е нормално.

Стъпка 4 Избор и почистване на мястото на инжектиране



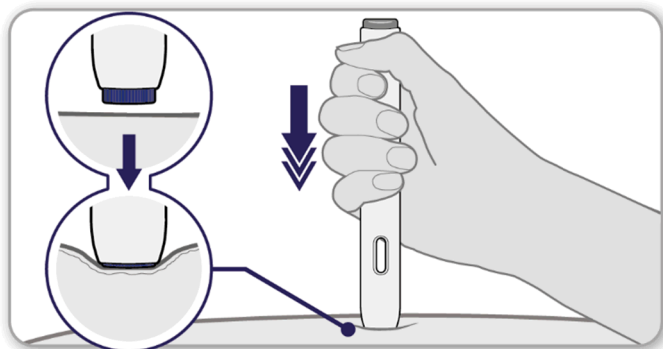
- **Изберете** място на инжектиране по средата на предната горна част на бедрата или в областта на стомаха на 5 cm от пъпа. Външната област на задната част на мишниците също може да се използва от болногледач.
- **Всяка** инжекция трябва да се поставя на поне 3 cm от предходната. **Не инжектирайте** на места, където кожата е болезнена, насинена или втвърдена. Избягвайте места с белези или стрии. Ако имате псориазис, **не** инжектирайте направо в надигнати, удебелени, зачервени или лющещи се участъци от кожата.
- **Почистете** мястото на инжектиране със сапун и вода или напоен със спирт тампон, ако е по-удобно.
- **Оставете** мястото на инжектиране да изсъхне. **Не** докосвайте, не вейте и не духайте върху почистеното място.

Стъпка 5 Отстраняване на капачката на иглата



- **Отстранете** бялата капачка на иглата, като я изтеглите. **Не** огъвайте капачката, докато я отстранявате.
- **Не** поставяйте обратно капачката след отстраняване.
- След като отстраните капачката, ще видите лилав предпазител на иглата, който леко се подава извън края на писалката. **Не** натискайте края на предпазителя с пръстите или палците си.
- **Не** използвайте писалката, ако е била изпусната със свалена капачка на иглата.
Забележка: Може да видите капка течност на върха на иглата. Това е нормално.

Стъпка 6 Натиснете силно писалката върху кожата



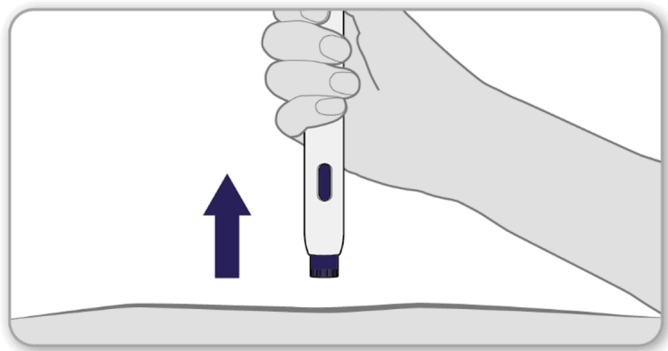
- **Натиснете** силно отворения край на писалката върху кожата под ъгъл 90 градуса, така че лилавият предпазител на иглата да се скрие изцяло вътре в писалката.
Забележка: Ще можете да натиснете сивия бутон само когато предпазителят на иглата е изцяло натиснат вътре в писалката.
Стискането на кожна гънка или разтеглянето на кожата преди инжектиране може да направи мястото на инжектиране по-твърдо, с което да улесни натискането на бутона за инжектиране.

Стъпка 7 Започване на инжекцията



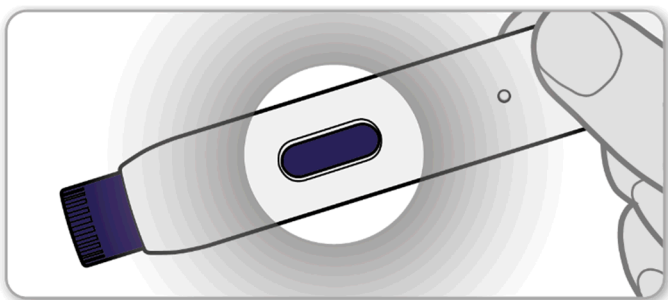
- **Натиснете** сивия бутон докрай надолу и ще чуете **щракване**. Това щракване посочва стартирането на инжекцията.
- **Продължете да държите** писалката плътно опряна в кожата Ви, докато чуете **2-ро щракване**, или в продължение на 10 секунди след първото щракване (което от двете се случи първо).
Забележка: Ако не можете да започнете инжектирането по описания по-горе начин, натиснете писалката по-силно към кожата си и отново натиснете сивия бутон.

Стъпка 8 Повдигане от кожата



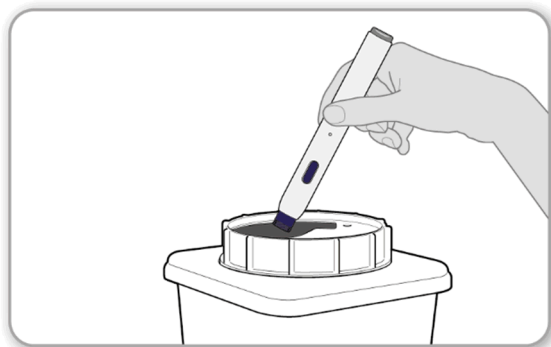
- **Отстранете** писалката от кожата, като я повдигнете право нагоре от мястото на инжектиране.
- Лилавият предпазител на иглата автоматично ще се удължи, за да покрие иглата.

Стъпка 9 Проверка на прозорчето за наблюдение



- **Проверете** прозорчето за наблюдение на писалката. То трябва да е изцяло лилаво.
- Ако не е лилаво, възможно е да не сте получили пълната доза. Свържете се с Вашия лекар за съдействие. **Не** се опитвайте да използвате отново писалката. **Не** се опитвайте да използвате друга писалка.
- Ако забележите капка кръв на мястото на инжектиране, трябва да натиснете памучен тампон или марля върху мястото на инжектиране в продължение на 10 секунди. **Не** разтривайте мястото на инжектиране.
Забележка: Бутонът за инжектиране може да остане навътре. Това е нормално.

Стъпка 10 Изхвърляне



- **Изхвърлете** използваната писалка според указанията на Вашите лекар. **Не** се опитвайте да слагате обратно капачката на писалката.

- **Не** натискайте края на предпазителя на иглата. Ако имате някакви въпроси, говорете с Вашия лекар.

--Край на указанията за употреба--

Листовка: информация за потребителя

Enbrel 50 mg инжекционен разтвор в предварително напълнена писалка етанерцепт (etanercept)

Прочетете внимателно цялата листовка, преди да започнете да прилагате това лекарство, тъй като тя съдържа важна за Вас информация.

- Запазете тази листовка. Може да се наложи да я прочетете отново.
- Вашият лекар ще Ви даде и карта на пациента, съдържаща важна информация за безопасност, която трябва да знаете преди и по време на лечението с Enbrel.
- Ако имате някакви допълнителни въпроси, попитайте Вашия лекар, фармацевт или медицинска сестра.
- Това лекарство е предписано лично на Вас или на детето, за което се грижите. Не го преотстъпвайте на други хора. То може да им навреди, независимо че признаците на тяхното заболяване са същите като Вашите или като на детето, за което се грижите.
- Ако получите някакви нежелани реакции, уведомете Вашия лекар или фармацевт. Това включва и всички възможни нежелани реакции, неописани в тази листовка. Вижте точка 4.

Какво съдържа тази листовка

Информацията в тази листовка е организирана в следните 7 точки:

1. Какво представлява Enbrel и за какво се използва
2. Какво трябва да знаете, преди да използвате Enbrel
3. Как да използвате Enbrel
4. Възможни нежелани реакции
5. Как да съхранявате Enbrel
6. Съдържание на опаковката и допълнителна информация
7. Указания за употреба

1. Какво представлява Enbrel и за какво се използва

Enbrel е лекарство, което е съставено от два човешки белтъка. Той блокира активността на друг белтък в организма, който причинява възпаление. Enbrel действа чрез ограничаване на възпалението, свързано с определени заболявания.

При възрастни (над 18 години) Enbrel може да се използва при умерен или тежък **ревматоиден артрит, псориатичен артрит, тежък аксиален спондилоартрит**, включително **анкилозиращ спондилит**, и умерен или тежък **псориазис** – във всеки случай обикновено, когато другите широко използвани лечения не са дали достатъчно добър резултат или не са подходящи за Вас.

При ревматоиден артрит Enbrel обикновено се използва в комбинация с метотрексат, въпреки че може да се използва и самостоятелно, ако лечението с метотрексат е неподходящо за Вас. Независимо дали се използва самостоятелно или в комбинация с метотрексат, Enbrel може да забави увреждането на Вашите стави, причинено от ревматоидния артрит, и да подобри способността Ви да извършвате нормални ежедневни дейности.

При пациенти с псориатичен артрит със засягане на множество стави Enbrel може да подобри способността Ви да извършвате обичайни ежедневни дейности. При пациенти с множество симетрични болезнени или отекли стави (напр. ръце, китки и ходила) Enbrel може да забави структурното увреждане на тези стави, причинено от болестта.

Enbrel се предписва също за лечение на следните заболявания при деца и юноши:

- За следните типове ювенилен идиопатичен артрит, когато лечението с метотрексат не е дало достатъчно добър резултат или не е подходящо за тях:

- Полиартрит (с положителен или отрицателен ревматоиден фактор) и разширен олигоартрит при пациенти на възраст 2 години и повече
- Псориастичен артрит при пациенти на възраст 12 години и повече
- За ентезит-свързан артрит при пациенти на възраст 12 години и повече, когато другите широко използвани лечения не са дали достатъчно добър резултат или не са подходящи за тях
- Тежък псориазис при пациенти на възраст 6 години и повече, които са имали недостатъчен отговор на (или не са в състояние да приемат) фототерапия и друга системна терапия.

2. Какво трябва да знаете, преди да използвате Enbrel

Не използвайте Enbrel

- ако Вие или детето, за което се грижите, сте алергични към етанерцепт или към някоя от останалите съставки на Enbrel (изброени в точка 6). Ако Вие или детето получите алергични реакции като стягане в гърдите, хрипове, замаяност или обрив, не инжектирайте повече Enbrel и незабавно се свържете с Вашия лекар.
- ако Вие или детето имате или сте в риск от развитие на сериозна инфекция на кръвта, наречена сепсис. Ако не сте сигурни, моля, свържете се с Вашия лекар.
- ако Вие или детето имате някакъв вид инфекция. Ако не сте сигурни, моля, говорете с Вашия лекар.

Предупреждения и предпазни мерки

Говорете с Вашия лекар, преди да приемете Enbrel.

- **Алергични реакции:** Ако Вие или детето получите алергични реакции като стягане в гърдите, хрипове, замаяност или обрив, не инжектирайте повече Enbrel и незабавно се свържете с Вашия лекар.
- **Инфекции/хирургични намеси:** Ако Вие или детето развиете нова инфекция или ще имате някаква голяма хирургична намеса, Вашият лекар може да поиска да проследи лечението с Enbrel.
- **Инфекции/диабет:** Кажете на Вашия лекар, ако Вие или детето имате анамнеза за повтарящи се инфекции или страдате от диабет или други състояния, които повишават риска от инфекция.
- **Инфекции/проследяване:** Кажете на Вашия лекар за всяко предстоящо пътуване извън Европейския регион. Ако Вие или детето развиете симптоми на инфекция като температура, студени тръпки или кашлица, незабавно уведомете Вашия лекар. Вашият лекар може да реши да продължи да проследява Вас или детето за наличие на инфекции, след като Вие или детето прекратите употребата на Enbrel.
- **Туберкулоза:** Тъй като при пациенти, лекувани с Enbrel, се съобщава за случаи на туберкулоза, Вашият лекар ще провери за признаци и симптоми на туберкулоза, преди да предпише Enbrel. Това може да включва обстойна анамнеза, рентгенография на гръдния кош и туберкулинов тест. Провеждането на тези изследвания трябва да се запише в картата на пациента. Много е важно да кажете на Вашия лекар, ако Вие или детето някога сте имали туберкулоза, или ако сте били в близък контакт с някой, който е имал туберкулоза. Ако по време на лечението или след него се появят симптоми на туберкулоза (например продължителна кашлица, загуба на тегло, отпуснатост, лека треска), или някаква друга инфекция, незабавно кажете на Вашия лекар.
- **Хепатит В:** Кажете на Вашия лекар, ако Вие или детето имате или някога сте имали хепатит В. Вашият лекар трябва да Ви изследва за наличие на инфекция с хепатит В, преди

Вие или детето да започнете лечение с Enbrel. Лечението с Enbrel може да доведе до повторно активиране на хепатит В при пациенти, които вече са били инфектирани с вируса на хепатит В. Ако това се случи, трябва да спрете да използвате Enbrel.

- **Хепатит С:** Кажете на Вашия лекар, ако Вие или детето имате хепатит С. Вашият лекар може да пожелае да проследи лечението с Enbrel, в случай че инфекцията се задълбочи.
- **Нарушения на кръвта:** Незабавно потърсете медицински съвет, ако Вие или детето имате признаци или симптоми като постоянно висока температура, възпалено гърло, поява на синини, кръвоизлив или бледност. Такива симптоми могат да насочат към съществуване на потенциално животозастрашаващи нарушения на кръвта, които могат да налагат спиране на Enbrel.
- **Нарушения на нервната система и окото:** Кажете на Вашия лекар, ако Вие или детето имате множествена склероза, неврит на очния нерв (възпаление на нервите на окото) или трансверзален миелит (възпаление на гръбначния мозък). Вашият лекар ще определи дали Enbrel е подходящо лечение.
- **Застойна сърдечна недостатъчност:** Кажете на Вашия лекар, ако Вие или детето имате анамнеза за застойна сърдечна недостатъчност, тъй като Enbrel трябва да се използва с повишено внимание при тези обстоятелства.
- **Рак:** Кажете на Вашия лекар, ако имате или някога сте имали лимфом (вид рак на кръвта) или някакъв друг рак, преди да Ви бъде приложен Enbrel.
 - Пациенти с тежък ревматоиден артрит, които отдавна страдат от това заболяване, може да са с по-висок от средния риск за развитие на лимфом.
 - Деца и възрастни, приемащи Enbrel, могат да имат повишен риск от развитие на лимфом или друг вид рак.Някои деца и пациенти в юношеска възраст, които са получили Enbrel или други лекарства, действащи по същия начин както Enbrel, са развили различни видове рак, включително необичайни видове, които понякога водят до смърт.
Някои пациенти, получаващи Enbrel, са развили рак на кожата. Уведомете Вашия лекар, ако Вие или детето получите някаква промяна във вида на кожата или израстъци по кожата.
- **Варицела:** Кажете на Вашия лекар, ако Вие или детето сте изложени на варицела, докато използвате Enbrel. Вашият лекар ще определи дали е подходящо превантивно лечение за варицела.
- **Латекс:** Капачката на иглата на писалката MYCLIC е направена от латекс (сух естествен каучук). Свържете се с Вашия лекар, преди да използвате Enbrel, ако този, който работи с капачката на иглата, или този, на когото ще се прилага Enbrel, имат известна или възможна свръхчувствителност (алергия) към латекс.
- **Злоупотреба с алкохол:** Enbrel не трябва да се използва за лечение на хепатит, свързан със злоупотреба с алкохол. Моля, уведомете Вашия лекар, ако Вие или детето, за което се грижите, имате анамнеза за злоупотреба с алкохол.
- **Грануломатоза на Вегенер:** Enbrel не се препоръчва за лечение на грануломатоза на Вегенер, рядко възпалително заболяване. Ако Вие или детето, за което се грижите, имате грануломатоза на Вегенер, говорете с Вашия лекар.
- **Противодиабетни лекарства:** Кажете на Вашия лекар, ако Вие или детето имате диабет или приемате лекарства за лечение на диабет. Вашият лекар може да реши дали Вие или детето имате нужда от по-малко противодиабетни лекарства, докато приемате Enbrel.

Деца и юноши

Ваксинации: Ако е възможно, при децата трябва да са проведени всички ваксинации, преди да използват Enbrel. Някои ваксини като пероралната полиомиелитна ваксина не трябва да се прилагат, докато се използва Enbrel. Моля, консултирайте се с Вашия лекар, преди Вие или детето да приемате някакви ваксини.

Обикновено Enbrel не трябва да се използва при деца с полиартрит или разширен олигоартрит под 2-годишна възраст или при деца с ентезит-свързан артрит или псориазис под 12-годишна възраст, или при деца с псориазис под 6-годишна възраст.

Други лекарства и Enbrel

Трябва да кажете на Вашия лекар или фармацевт, ако Вие или детето приемате, наскоро сте приемали или е възможно да приемете други лекарства (в това число анакинра, абатацепт или сулфасалазин), включително и такива, които не са предписани от лекаря. Вие или детето не трябва да приемате Enbrel с лекарства, съдържащи активното вещество анакинра или абатацепт.

Бременност и кърмене

Enbrel трябва да се използва по време на бременност само при категорична необходимост. Трябва да се консултирате с Вашия лекар, ако забременеете, смятате, че може да сте бременна или планирате бременност.

Ако сте получили Enbrel по време на бременност, при бебето Ви може да има по-висок риск от развитие на инфекция. Допълнително в едно проучване се съобщава за поява на повече вродени дефекти, когато майката е приемала Enbrel по време на бременността, в сравнение с майките, които не са приемали Enbrel или други подобни лекарства (TNF-антагонисти), но не се съобщава за специфичен тип на вродените дефекти. В друго проучване не е установен повишен риск от вродени дефекти, когато майката е получавала Enbrel по време на бременността. Вашият лекар ще Ви помогне да решите дали ползите от лечението превишават потенциалния риск за Вашето бебе.

Говорете с Вашия лекар, ако искате да кърмите, докато получавате лечение с Enbrel. Важно е да кажете на лекарите на Вашето бебе и на другите медицински специалисти за използването на Enbrel по време на бременността и кърменето, преди на бебето да се направи каквато и да е ваксинация.

Шофиране и работа с машини

Не се очаква употребата на Enbrel да повлияе способността за шофиране и работа с машини.

Enbrel съдържа натрий

Това лекарство съдържа по-малко от 1 mmol натрий (23 mg) на дозова единица, т.е. може да се каже, че практически не съдържа натрий.

3. Как да използвате Enbrel

Винаги използвайте това лекарство, точно както Ви е казал Вашият лекар. Ако не сте сигурни в нещо, попитайте Вашия лекар или фармацевт.

Ако чувствате, че ефектът на Enbrel е твърде силен или твърде слаб, говорете с Вашия лекар или фармацевт.

Предписана Ви е разфасовка на Enbrel от 50 mg. Разфасовка на Enbrel от 25 mg се предлага за дозите от 25 mg.

Дозирание за възрастни пациенти (на възраст над 18 години)

Ревматоиден артрит, псориазичен артрит и аксиален спондилоартрит, включително анкилозиращ спондилит

Обичайната доза е 25 mg, прилагани два пъти седмично, или 50 mg веднъж седмично като подкожна инжекция. Въпреки това Вашият лекар може да определи друга честота, с която да се инжектира Enbrel.

Плакатен псориазис

Обичайната доза е 25 mg два пъти седмично или 50 mg веднъж седмично.

В други случаи 50 mg могат да се прилагат два пъти седмично за максимум 12 седмици, последвани от 25 mg два пъти седмично или 50 mg веднъж седмично.

Вашият лекар ще реши колко дълго трябва да приемате Enbrel и дали е необходимо повторно лечение в зависимост от Вашия отговор. Ако Enbrel няма никакъв ефект върху Вашето състояние след 12 седмици, Вашият лекар може да Ви каже да спрете да приемате това лекарство.

Употреба при деца и юноши

Подходящата доза и честота на прилагане за детето или юношата ще зависи от телесното тегло и заболяването. Вашият лекар ще определи правилната доза за детето и ще предпише подходящата концентрация Enbrel (10 mg, 25 mg или 50 mg).

За полиартрит и разширен олигоартрит при пациенти на възраст 2 години и повече или ентезит-свързан артрит или псориазичен артрит при пациенти на възраст 12 години и повече обичайната доза е 0,4 mg Enbrel на kg телесно тегло (максимум до 25 mg), прилаган два пъти седмично, или 0,8 mg Enbrel на kg телесно тегло (максимум до 50 mg), прилаган веднъж седмично.

За псориазис при пациенти на възраст от 6 години нагоре обичайната доза е 0,8 mg Enbrel на kg телесно тегло (до максимум 50 mg) и трябва да се прилага веднъж седмично. Ако Enbrel няма никакъв ефект върху състоянието на детето след 12 седмици, Вашият лекар може да Ви каже да спрете да използвате това лекарство.

Лекарят ще Ви даде подробни указания за приготвяне и измерване на подходящата доза.

Начин и път на прилагане

Enbrel се прилага чрез инжекция под кожата (чрез подкожна инжекция).

Enbrel може да се приема със или без храни или напитки.

Подробни указания как да се инжектира Enbrel са дадени в точка 7 „Указания за употреба”. Не смесвайте разтвора на Enbrel с което и да било друго лекарство.

За да си спомняте по-лесно, може да е от полза да записвате в дневник в кой ден (кои дни) от седмицата трябва да се използва Enbrel.

Ако сте използвали повече от необходимата доза Enbrel

Ако сте използвали повече от необходимата доза Enbrel (било то чрез инжектиране на твърде голяма доза еднократно или чрез твърде честото му приложение), говорете незабавно с лекар или фармацевт. Винаги съхранявайте картонената опаковка на лекарството у себе си, дори ако е празна.

Ако сте пропуснали да инжектирате Enbrel

Ако пропуснете една доза, трябва да я инжектирате колкото е възможно по-скоро, след като си спомните, освен ако следващата Ви доза по график не е на следващия ден, в който случай трябва да прескочите пропуснатата доза. След това продължете да инжектирате лекарството на обичайния ден(и). Ако не си спомните до деня на следващата инжекция, не вземайте двойна доза (две дози в един и същ ден), за да компенсирате пропуснатата доза.

Ако сте спрели употребата на Enbrel

Вашите симптоми може да се появят отново след спиране.

Ако имате някакви допълнителни въпроси, свързани с употребата на това лекарство, попитайте Вашия лекар или фармацевт.

4. Възможни нежелани реакции

Както всички лекарства, това лекарство може да предизвика нежелани реакции, въпреки че не всеки ги получава.

Алергични реакции

Ако се случи нещо от следните, не инжектирайте повече Enbrel. Незабавно кажете на Вашия лекар или отидете в спешното отделение на най-близката до Вас болница:

- Затруднено преглъщане или дишане.
- Подуване на лицето, гърлото, ръцете или ходилата.
- Чувство за нервност или тревожност, сърцебиене, внезапно почервяване на кожата и/или чувство за топлина.
- Тежък обрив, сърбеж или уртикария (надигнати червени или бели участъци от кожата, които често сърбят).

Сериозните алергични реакции са редки. Въпреки това всеки от по-горните симптоми може да е показателен за алергична реакция към Enbrel, така че трябва да потърсите незабавно медицинска помощ.

Сериозни нежелани реакции

Ако забележите някое от следните, Вие или детето може да се нуждаете от спешна медицинска помощ:

- Признаци на **сериозни инфекции** като много висока температура, която може да е придружена от кашлица, задух, студени тръпки, слабост или топла, зачервена, болезнена възпалена област от кожата или ставите
- Признаци на **кръвни нарушения** като кръвоизливи, поява на синини или бледност
- Признаци на **нервни нарушения** като скованост, изтръпване, промени в зрението, болка в окото или поява на слабост в ръката или крака
- Признаци на **сърдечна недостатъчност** или **влошаваща се сърдечна недостатъчност** като умора или задух при физическо усилие, подуване на глезените, чувство за тежест в гърлото или корема, нощен задух или кашлица, синкав цвят на ноктите или устните
- Признаци на **рак**: Ракът може да засегне която и да е част от тялото, включително кожата и кръвта и възможните признаци зависят от вида и мястото на рака. Тези признаци могат да включват загуба на тегло, висока температура, подуване (със или без болка), продължителна кашлица, наличие на струпеи или подутини по кожата

- Признаци на **автоимунни реакции** (образуване на антитела, които могат да увредят нормалните тъкани в тялото) като болка, сърбеж, слабост и нарушения на дишането, мисленето, усещанията или зрението
- Признаци на лупус или лупус-подобен синдром, като промени в телото, упорит обрив, треска, болка в ставите или мускулите или умора
- Признаци на **възпаление на кръвоносните съдове** като болка, висока температура, зачервяване или затопляне на кожата или сърбеж.

Това са редки или нечести нежелани реакции, но са сериозни заболявания (някои, от които могат рядко да са фатални). Ако тези признаци се появят, незабавно кажете на Вашия лекар, или посетете спешното отделение на най-близката до Вас болница.

Известни са следните нежелани реакции с Enbrel, групирани в низходяща честота:

- **Много чести** (могат да засегнат повече от 1 на 10 души):
Инфекции (включително настинки, синусит, бронхит, инфекции на пикочните пътища и кожни инфекции); реакции на инжекционното място (включително кръвоизлив, поява на синини, зачервяване, сърбеж, болка и подуване) (те не възникват толкова често след първия месец от лечението; някои пациенти развиват реакция на инжекционното място, което е използвано наскоро); и главоболие.
- **Чести** (могат да засегнат до 1 на 10 души):
Алергични реакции, треска, обрив, сърбеж, антитела, насочени срещу нормалните тъкани (образуване на автоантитела).
- **Нечести** (могат да засегнат до 1 на 100 души):
Сериозни инфекции (включително пневмония, дълбоки кожни инфекции, ставни инфекции, инфекции на кръвта и инфекции на различни места); влошаване на застойна сърдечна недостатъчност; нисък брой на червените кръвни клетки, нисък брой на белите кръвни клетки, нисък брой на неутрофилите (вид бели кръвни клетки); нисък брой на тромбоцитите; рак на кожата (с изключение на меланома); локализирано подуване на кожата (ангиоедем); уртикария (надигнати червени или бели участъци от кожата, които често сърбят); възпаление на очите; псориазис (нов или влошаващ се); възпаление на кръвоносните съдове, засягащо множество органи; повишени чернодробни ензими (при пациентите, които получават и лечение с метотрексат, честотата на повишените резултати от чернодробни кръвни изследвания е „чести“); спазми и болка в корема, диария, загуба на тегло или кръв в изпражненията (признаци на проблеми с червата).
- **Редки** (могат да засегнат до 1 на 1 000 души):
Сериозни алергични реакции (включително тежко локализирано подуване на кожата и хрипове); лимфом (вид рак на кръвта); левкемия (рак, засягащ кръвта и костния мозък); меланома (вид кожен рак); комбинирано нисък брой на тромбоцитите, еритроцитите и левкоцитите; нарушения на нервната система (с тежка мускулна слабост и признаци и симптоми, подобни на тези на множествена склероза или възпаление на нервните на очите или гръбначния мозък); туберкулоза; новопоявила се застойна сърдечна недостатъчност; гърчове; лупус или лупус-подобен синдром (симптомите могат да включват упорит обрив, треска, болки в ставите и умора); кожен обрив, който може да доведе до появата на тежки мехури и белене на кожата; лихеноидни реакции (сърбящ червеникаво-лилав кожен обрив и/или нишковидни сиво-бели линии върху лигавиците); възпаление на черния дроб, причинено от собствената имунна система на организма (автоимунен хепатит; при пациентите, получаващи лечение с метотрексат, честотата е „нечести“); нарушение на имунната система, което може да засегне белите дробове, кожата и лимфните възли (саркоидоза); възпаление или разрастване на съединителна тъкан в белите дробове (при пациентите, които получават и лечение с метотрексат, честотата на възпаление или разрастване на съединителна тъкан в белите дробове е „нечести“).

- **Много редки** (могат да засегнат до 1 на 10 000 души): Неспособност на костния мозък да произвежда основни кръвни клетки.
- **С неизвестна честота** (от наличните данни не може да бъде направена оценка): Меркел-клетъчен карцином (вид кожен рак); сарком на Капоши (рядко срещан рак, свързан с инфекция с човешки херпесен вирус 8. Сарком на Капоши най-често се среща под формата на пурпурни изменения върху кожата); прекомерно активиране на белите кръвни клетки, свързано с възпаление (синдром на активиране на макрофагите); повторна поява на хепатит В (инфекция на черния дроб); увреждане на малките филтриращи капиляри (гломерули) в бъбреците, водещо до влошена бъбречна функция (гломерулонефрит); влошаване на заболяване, наречено дерматомиозит (възпаление и отслабване на мускулите, с придружаващ кожен обрив).

Допълнителни нежелани реакции при деца и юноши

Нежеланите реакции, наблюдавани при деца и юноши и тяхната честота са сходни с тези, описани по-горе.

Съобщаване на нежелани реакции

Ако получите някакви нежелани лекарствени реакции, уведомете Вашия лекар или фармацевт. Това включва всички възможни неописани в тази листовка нежелани реакции. Можете също да съобщите нежелани реакции директно чрез националната система за съобщаване, посочена в [Приложение V](#). Като съобщавате нежелани реакции, можете да дадете своя принос за получаване на повече информация относно безопасността на това лекарство.

5. Как да съхранявате Enbrel

Да се съхранява на място, недостъпно за деца.

Не използвайте това лекарство след срока на годност, отбелязан върху картонената опаковка и върху предварително напълнената писалка MYCLIC след “Годен до:” и “EXP”. Срокът на годност отговаря на последния ден от посочения месец.

Да се съхранява в хладилник (2°C – 8°C). Да не се замразява.

Съхранявайте предварително напълнените писалки в картонената опаковка, за да се предпазят от светлина.

След като извадите предварително напълнена писалка от хладилника, **изчакайте приблизително 15-30 минути, за да може разтворът на Enbrel в писалката да достигне стайна температура**. Не затопляйте по никакъв друг начин. След това се препоръчва незабавна употреба.

Enbrel може да се съхранява извън хладилника при температура максимум до 25°C за еднократен период до четири седмици; след това той не трябва да се поставя отново в хладилник. Enbrel трябва да се изхвърли, ако не се използва в рамките на четири седмици след изваждане от хладилника. Препоръчва се да си запишете датата, на която Enbrel е изваден от хладилника и датата, след която Enbrel трябва да се изхвърли (не повече от 4 седмици след изваждане от хладилника).

Проверете разтвора в писалката, като погледнете в прозрачното прозорче за наблюдение. Трябва да е бистър или леко опалесцентен, безцветен до бледожълт или бледокафяв и може да съдържа малки бели или почти прозрачни частици протеин. Enbrel е нормално да изглежда така. Не използвайте разтвора, ако е с променен цвят, мътен или ако има наличие на частици, различни от гореописаните. Ако се притеснявате от вида на разтвора, обърнете се към Вашия фармацевт за помощ.

Не изхвърляйте лекарствата в канализацията или в контейнера за домашни отпадъци. Попитайте Вашия фармацевт как да изхвърляте лекарствата, които вече не използвате. Тези мерки ще спомогнат за опазване на околната среда.

6. Съдържание на опаковката и допълнителна информация

Какво съдържа Enbrel

Активно вещество в Enbrel: етанерцепт. Всяка предварително напълнена писалка MYCLIC съдържа 50 mg етанерцепт.

Други съставки: захароза, натриев хлорид, L-аргинин хидрохлорид, натриев хидрогенфосфат дихидрат, натриев дихидрогенфосфат дихидрат и вода за инжекции.

Как изглежда Enbrel и какво съдържа опаковката

Enbrel се предлага като инжекционен разтвор в предварително напълнена писалка (MYCLIC) (разтвор за инжекция). Писалката MYCLIC съдържа бистър, безцветен до бледожълт или бледокафяв инжекционен разтвор. Всяка опаковка съдържа 2, 4 или 12 писалки и 2, 4 или 12 тампона, напоени със спирт. Не всички видове опаковки могат да бъдат пуснати на пазара.

Притежател на разрешението за употреба

Pfizer Europe MA EEIG
Boulevard de la Plaine 17
1050 Bruxelles
Белгия

Производител

Pfizer Manufacturing Belgium NV
Rijksweg 12,
2870 Puurs-Sint-Amands
Белгия

За допълнителна информация относно това лекарство, моля, свържете се с локалния представител на притежателя на разрешението за употреба.

België/Belgique/Belgien
Luxembourg/Luxemburg
Pfizer NV/SA
Tél/Tel: +32 (0)2 554 62 11

Κύπρος
PFIZER ΕΛΛΑΣ Α.Ε.(CYPRUS BRANCH)
Τηλ: +357 22 817690

Česká Republika
Pfizer, spol. s r.o.
Tel: +420-283-004-111

Magyarország
Pfizer Kft.
Tel: +36 1 488 3700

Danmark
Pfizer ApS
Tlf: +45 44 201 100

Malta
Vivian Corporation Ltd.
Tel: +35621 344610

Deutschland
Pfizer Pharma GmbH
Tel: +49 (0)30 550055-51000

Nederland
Pfizer bv
Tel: +31 (0)800 63 34 636

България

Пфайзер Люксембург САРЛ,
Клон България
Тел: +359 2 970 4333

Eesti

Pfizer Luxembourg SARL Eesti filiaal
Tel: +372 666 7500

Ελλάδα

PFIZER ΕΛΛΑΣ Α.Ε.
Τηλ.: +30 210 67 85 800

España

Pfizer, S.L.
Télf: +34 91 490 99 00

France

Pfizer
Tél +33 (0)1 58 07 34 40

Hrvatska

Pfizer Croatia d.o.o.
Tel: +385 1 3908 777

Ireland

Pfizer Healthcare Ireland
Tel: +1800 633 363 (toll free)
Tel: +44 (0)1304 616161

Ísland

Icepharma hf.
Tel: +354 540 8000

Italia

Pfizer S.r.l.
Tel: +39 06 33 18 21

Latvija

Pfizer Luxembourg SARL filiāle Latvijā
Tel. +371 67035775

Lietuva

Pfizer Luxembourg SARL filialas Lietuvoje
Tel. +3705 2514000

Norge

Pfizer AS
Tlf: +47 67 52 61 00

Österreich

Pfizer Corporation Austria Ges.m.b.H.
Tel: +43 (0)1 521 15-0

Polska

Pfizer Polska Sp. z o.o.
Tel.: +48 22 335 61 00

Portugal

Laboratórios Pfizer, Lda.
Tel: (+351) 21 423 55 00

România

Pfizer Romania S.R.L
Tel: +40 (0) 21 207 28 00

Slovenija

Pfizer Luxembourg SARL, Pfizer, podružnica
za svetovanje s področja farmacevtske
dejavnosti, Ljubljana
Tel: +386 (0)1 52 11 400

Slovenská Republika

Pfizer Luxembourg SARL, organizačná zložka
Tel: +421 2 3355 5500

Suomi/Finland

Pfizer Oy
Puh/Tel: +358 (0)9 430 040

Sverige

Pfizer AB
Tel: +46 (0)8 550 520 00

United Kingdom (Northern Ireland)

Pfizer Limited
Tel: +44 (0)1304 616161

Дата на последно преразглеждане на листовката

Подробна информация за това лекарство е предоставена на уебсайта на Европейската агенция по лекарствата: <http://www.ema.europa.eu>

7. Указания за употреба

Enbrel 50 mg инжекционен разтвор в предварително напълнена писалка (етанерцепт)

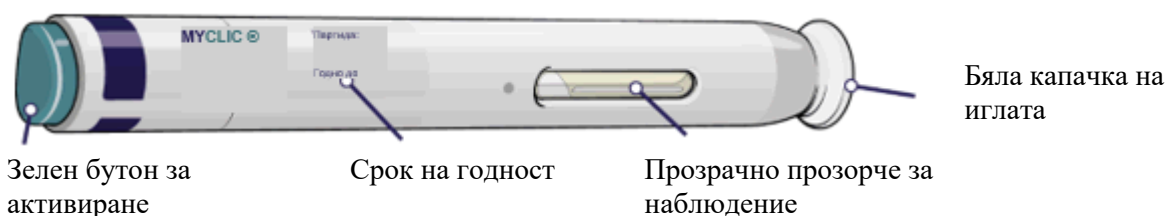
Само за подкожна инжекция

Въведение

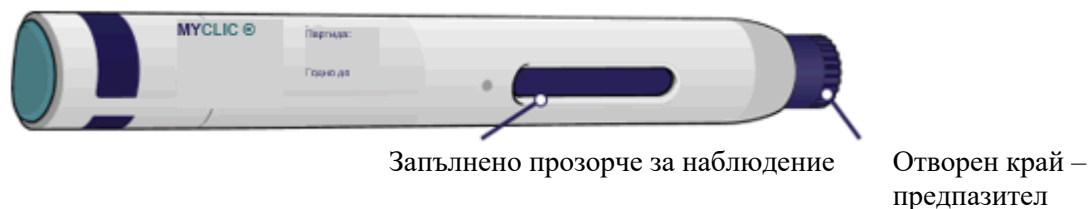
- Следните указания обясняват как се използва писалката MYCLIC за инжектиране на Enbrel.
- Моля, прочетете внимателно указанията и ги следвайте стъпка по стъпка.
- Вашият лекар ще Ви каже как да инжектирате Enbrel. Не се опитвайте да поставите инжекцията, докато не сте сигурни, че разбирате как да използвате правилно писалката MYCLIC.
- Ако имате въпроси за това как да поставите инжекцията, потърсете съдействие от Вашия лекар.

Предварително напълнената писалка MYCLIC

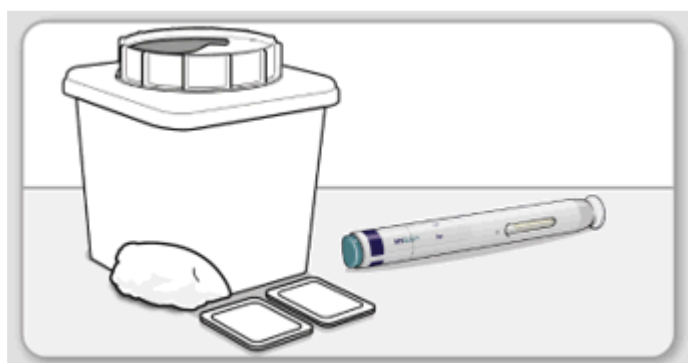
Преди инжектиране



След инжектиране



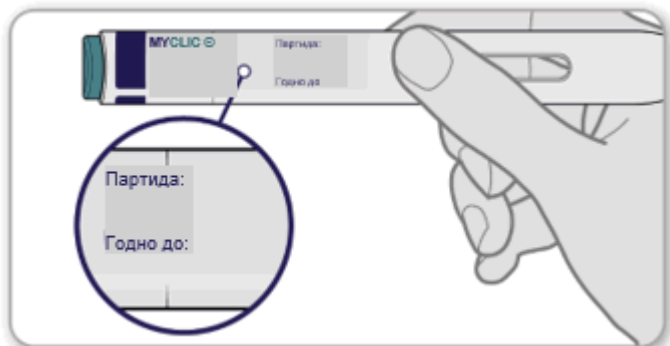
Стъпка 1 Приготвяне за Enbrel инжекция



- **Поставете** следните неща за всяка инжекция на чиста, добре осветена, равна повърхност:
 - Една предварително напълнена писалка MYCLIC.
 - Един тампон, напоен със спирт.
 - Подходящ контейнер за остри предмети (не е включен).
 - Чисти памучни или марлени тампони (не са включени).
- **Не** разклащайте писалката.

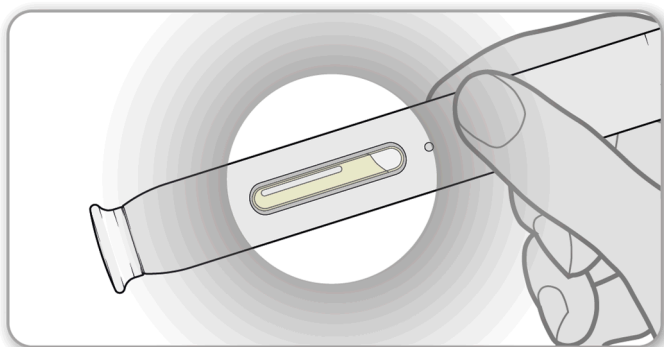
- **Не** отстранявайте бялата капачка, докато не бъдете инструктирани да направите това.
- За да избегнете дискомфорта при инжектирането, оставете писалката на стайна температура за 15 до 30 минути с поставена бяла капачка.
- **Не** затопляйте писалката по никакъв друг начин.

Стъпка 2 Проверка на етикета за срока на годност и дозата



- **Проверете** срока на годност (месец/година) върху етикета на писалката.
- **Уверете се**, че на етикета на писалката е записано правилното количество на активното вещество в дозова единица.
- Ако срокът на годност е изтекъл или не е Вашата предписана доза, **не** използвайте писалката и се свържете с Вашия лекар за съдействие.

Стъпка 3 Проверка на лекарството



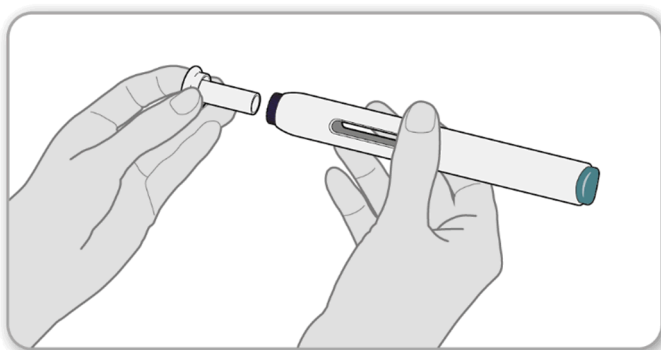
- **Проверете** лекарството в писалката, като погледнете в прозрачното прозорче за наблюдение. Разтворът трябва да е бистър или леко опалесцентен, безцветен до бледожълт или бледокафяв и може да съдържа малки бели или почти прозрачни частици протеин. Нормално е Enbrel да изглежда така.
- **Не използвайте** лекарството, ако е с променен цвят, мътен или ако има наличие на частици, различни от гореописаните. Ако се притеснявате относно външния вид на лекарството, обърнете се към Вашия лекар за съдействие.
- **Забележка:** Възможно е да видите въздушни мехурчета през прозорчето. Това е нормално.

Стъпка 4 Избор и почистване на мястото на инжектиране



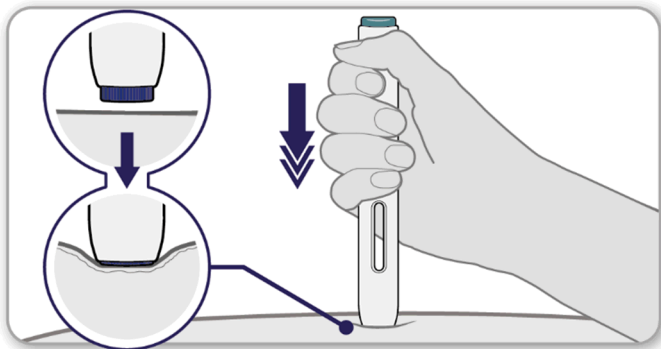
- **Изберете** място на инжектиране по средата на предната горната част на бедрата или в областта на стомаха на 5 cm от пъпа. Външната област на задната част на мишниците също може да се използва от болногледач.
- **Всяка** инжекция трябва да се поставя на поне 3 cm от предходната. **Не инжектирайте** на места, където кожата е болезнена, насинена или втвърдена. Избягвайте места с белези или стрии. Ако имате псориазис, **не** инжектирайте направо в надигнати, удебелени, зачервени или лющещи се участъци от кожата.
- **Почистете** мястото на инжектиране със сапун и вода или напоен със спирт тампон, ако е по-удобно.
- **Оставете** мястото на инжектиране да изсъхне. **Не** докосвайте, не вейте и не духайте върху почистеното място.

Стъпка 5 Отстраняване на капачката на иглата



- **Отстранете** бялата капачка на иглата, като я изтеглите. **Не** огъвайте капачката, докато я отстранявате.
- **Не** поставяйте обратно капачката след отстраняване.
- След като отстраните капачката, ще видите лилав предпазител на иглата, който леко се подава извън края на писалката. **Не** натискайте края на предпазителя с пръстите или палците си.
- **Не** използвайте писалката, ако е била изпусната със свалена капачка на иглата.
Забележка: Може да видите капка течност на върха на иглата. Това е нормално.

Стъпка 6 Натиснете силно писалката върху кожата



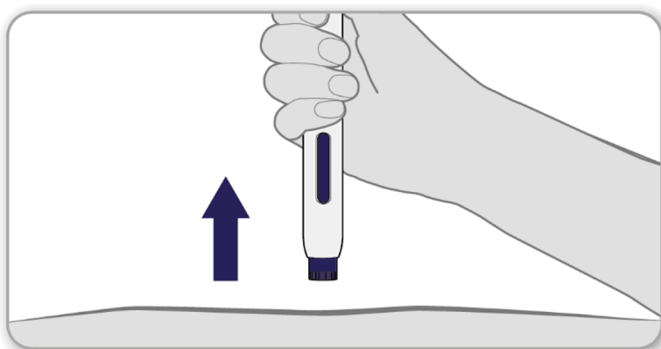
- **Натиснете** силно отворения край на писалката върху кожата под ъгъл 90 градуса, така че лилавият предпазител на иглата да се скрие изцяло вътре в писалката.
Забележка: Ще можете да натиснете зеления бутон само когато предпазителят на иглата е изцяло натиснат вътре в писалката.
Стискането на кожна гънка или разтеглянето на кожата преди инжектиране може да направи мястото на инжектиране по-твърдо, с което да улесни натискането на бутона за инжектиране.

Стъпка 7 Започване на инжекцията



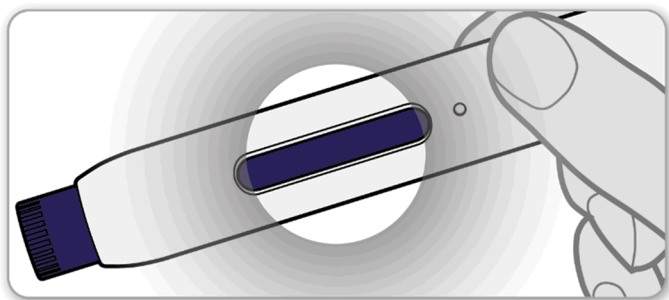
- **Натиснете** зеления бутон докрай надолу и ще чуete **щракване**. Това щракване посочва стартирането на инжекцията.
- **Продължете да държите** писалката плътно опряна в кожата Ви, докато чуete **2-ро щракване**, или в продължение на 10 секунди след първото щракване (което от двете се случи първо).
Забележка: Ако не можете да започнете инжектирането по описания по-горе начин, натиснете писалката по-силно към кожата си и отново натиснете зеления бутон.

Стъпка 8 Повдигане от кожата



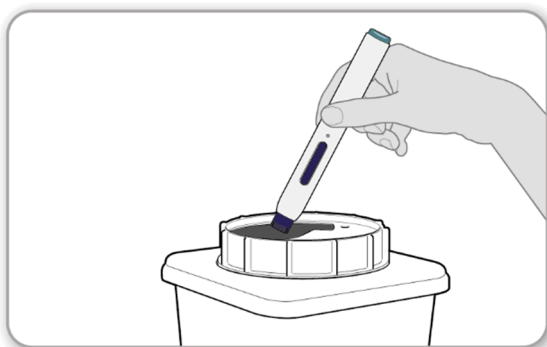
- **Отстранете** писалката от кожата, като я повдигнете право нагоре от мястото на инжектиране.
- Лилавият предпазител на иглата автоматично ще се удължи, за да покрие иглата.

Стъпка 9 Проверка на прозорчето за наблюдение



- **Проверете** прозорчето за наблюдение на писалката. То трябва да е изцяло лилаво.
- Ако не е лилаво, възможно е да не сте получили пълната доза. Свържете се с Вашия лекар за съдействие. **Не** се опитвайте да използвате отново писалката. **Не** се опитвайте да използвате друга писалка.
- Ако забележите капка кръв на мястото на инжектиране, трябва да натиснете памучен тампон или марля върху мястото на инжектиране в продължение на 10 секунди. **Не** разтривайте мястото на инжектиране.
Забележка: Бутонът за инжектиране може да остане навътре. Това е нормално.

Стъпка 10 Изхвърляне



- **Изхвърлете** използваната писалка според указанията на Вашите лекар. **Не** се опитвайте да слагате обратно капачката на писалката.
- **Не** натискайте края на предпазителя на иглата. Ако имате някакви въпроси, говорете с Вашия лекар.

--Край на указанията за употреба--

Листовка: информация за потребителя

Enbrel 10 mg прах и разтворител за инжекционен разтвор за педиатрично приложение етанерцепт (etanercept)

Прочетете внимателно цялата листовка, преди да започнете да прилагате това лекарство, тъй като тя съдържа важна за Вас информация.

- Запазете тази листовка. Може да се наложи да я прочетете отново.
- Вашият лекар ще Ви даде и карта на пациента, съдържаща важна информация за безопасност, която трябва да знаете преди и по време на лечението с Enbrel.
- Ако имате някакви допълнителни въпроси, попитайте Вашия лекар, фармацевт или медицинска сестра.
- Това лекарство е предписано на детето, за което се грижите. Не го преотстъпвайте на други хора. То може да им навреди, независимо че признаците на тяхното заболяване са същите като на детето, за което се грижите.
- Ако получите някакви нежелани реакции, уведомете Вашия лекар или фармацевт. Това включва и всички възможни нежелани реакции, неописани в тази листовка. Вижте точка 4.

Какво съдържа тази листовка

Информацията в тази листовка е организирана в следните 7 точки:

1. Какво представлява Enbrel и за какво се използва
2. Какво трябва да знаете, преди да използвате Enbrel
3. Как да използвате Enbrel
4. Възможни нежелани реакции
5. Как да съхранявате Enbrel
6. Съдържание на опаковката и допълнителна информация
7. Указания за употреба

1. Какво представлява Enbrel и за какво се използва

Enbrel е лекарство, което е съставено от два човешки белтъка. Той блокира активността на друг белтък в организма, който причинява възпаление. Enbrel действа чрез ограничаване на възпалението, свързано с определени заболявания.

Enbrel се предписва за лечение на следните заболявания при деца и юноши:

- За следните типове ювенилен идиопатичен артрит, когато лечението с метотрексат не е дало достатъчно добър резултат или не е подходящо за тях:
 - Полиартрит (с положителен или отрицателен ревматоиден фактор) и разширен олигоартрит при пациенти на възраст 2 години и повече
 - Псориазисен артрит при пациенти на възраст 12 години и повече
- За ентезит-свързан артрит при пациенти на възраст 12 години и повече, когато другите широко използвани лечения не са дали достатъчно добър резултат или не са подходящи за тях
- Тежък псориазис при пациенти на възраст 6 години и повече, които са имали недостатъчен отговор на (или не са в състояние да приемат) фототерапия или друга системна терапия.

2. Какво трябва да знаете, преди да използвате Enbrel

Не използвайте Enbrel

- ако детето, за което се грижите, е алергично към етанерцепт или към някоя от останалите съставки на Enbrel (изброени в точка 6). Ако детето получи алергични реакции като стягане в гърдите, хрипове, замаяност или обрив, не инжектирайте повече Enbrel и незабавно се свържете с Вашия лекар.
- ако детето има или е в риск от развитие на сериозна инфекция на кръвта, наречена сепсис. Ако не сте сигурни, моля, свържете се с Вашия лекар.
- ако детето има някакъв вид инфекция. Ако не сте сигурни, моля, говорете с Вашия лекар.

Предупреждения и предпазни мерки

Говорете с Вашия лекар, преди да приемете Enbrel.

- **Алергични реакции:** Ако детето получи алергични реакции като стягане в гърдите, хрипове, замаяност или обрив, не инжектирайте повече Enbrel и незабавно се свържете с Вашия лекар.
- **Латекс:** Гуменият връх на спринцовката е направен от латекс (сух естествен каучук). Свържете се с Вашия лекар, преди да използвате Enbrel, ако този, който работи със спринцовката, или този, на когото ще се прилага Enbrel, имат известна или възможна свръхчувствителност (алергия) към латекс.
- **Инфекции/хирургични намеси:** Ако детето развие нова инфекция или ще има някаква голяма хирургична намеса, лекарят може да поиска да проследи лечението с Enbrel.
- **Инфекции/диабет:** Кажете на Вашия лекар, ако детето има анамнеза за повтарящи се инфекции или страда от диабет или други състояния, които повишават риска от инфекция.
- **Инфекции/проследяване:** Кажете на Вашия лекар за всяко предстоящо пътуване извън Европейския регион. Ако детето развие симптоми на инфекция като температура, студени тръпки или кашлица, незабавно уведомете Вашия лекар. Вашият лекар може да реши да продължи да проследява детето за наличие на инфекции, след като детето прекрати употребата на Enbrel.
- **Туберкулоза:** Тъй като при пациенти, лекувани с Enbrel, се съобщава за случаи на туберкулоза, Вашият лекар ще провери за признаци и симптоми на туберкулоза, преди да предпише Enbrel. Това може да включва обстойна анамнеза, рентгенография на гръдния кош и туберкулинов тест. Провеждането на тези изследвания трябва да се запише в картата на пациента. Много е важно да кажете на Вашия лекар, ако детето някога е имало туберкулоза, или ако е било в близък контакт с някой, който е имал туберкулоза. Ако по време на лечението или след него се появят симптоми на туберкулоза (например продължителна кашлица, загуба на тегло, отпуснатост, лека треска), или някаква друга инфекция, незабавно кажете на Вашия лекар.
- **Хепатит В:** Кажете на Вашия лекар, ако детето има или някога е имало хепатит В. Вашият лекар трябва да изследва за наличие на инфекция с хепатит В, преди детето да започне лечение с Enbrel. Лечението с Enbrel може да доведе до повторно активиране на хепатит В при пациенти, които вече са били инфектирани с вируса на хепатит В. Ако това се случи, трябва да спрете да използвате Enbrel.
- **Хепатит С:** Кажете на Вашия лекар, ако детето има хепатит С. Вашият лекар може да пожелае да проследи лечението с Enbrel, в случай че инфекцията се задълбочи.
- **Нарушения на кръвта:** Незабавно потърсете медицински съвет, ако детето има признаци или симптоми като постоянно висока температура, възпалено гърло, поява на синини, кръвоизлив или бледност. Такива симптоми могат да насочат към съществуване на потенциално животозастрашаващи нарушения на кръвта, които могат да налагат спиране на Enbrel.
- **Нарушения на нервната система и окото:** Кажете на Вашия лекар, ако детето има множествена склероза, неврит на очния нерв (възпаление на нервите на окото) или трансверзален миелит (възпаление на гръбначния мозък). Вашият лекар ще определи дали Enbrel е подходящо лечение.

- **Застойна сърдечна недостатъчност:** Кажете на Вашия лекар, ако детето има анамнеза за застойна сърдечна недостатъчност, тъй като Enbrel трябва да се използва с повишено внимание при тези обстоятелства.
- **Рак:** Кажете на Вашия лекар, ако детето има или някога е имало лимфом (вид рак на кръвта) или някакъв друг рак, преди да му бъде приложен Enbrel.
 - Пациенти с тежък ревматоиден артрит, които отдавна страдат от това заболяване, може да са с по-висок от средния риск за развитие на лимфом.
 - Деца и възрастни, приемащи Enbrel, могат да имат повишен риск от развитие на лимфом или друг вид рак.
 Някои деца и пациенти в юношеска възраст, които са получили Enbrel или други лекарства, действащи по същия начин както Enbrel, са развили различни видове рак, включително необичайни видове, които понякога водят до смърт.
 Някои пациенти, получаващи Enbrel, са развили рак на кожата. Уведомете Вашия лекар, ако Вие или детето получите някаква промяна във вида на кожата или израстъци по кожата.
- **Варицела:** Кажете на Вашия лекар, ако детето е изложено на варицела, докато използва Enbrel. Вашият лекар ще определи дали е подходящо превантивно лечение за варицела.
- **Злоупотреба с алкохол:** Enbrel не трябва да се използва за лечение на хепатит, свързан със злоупотреба с алкохол. Моля, уведомете Вашия лекар, ако детето, за което се грижите, има анамнеза за злоупотреба с алкохол.
- **Грануломатоза на Вегенер:** Enbrel не се препоръчва за лечение на грануломатоза на Вегенер, рядко възпалително заболяване. Ако детето, за което се грижите, има грануломатоза на Вегенер, говорете с Вашия лекар.
- **Противодиабетни лекарства:** Кажете на Вашия лекар, ако детето има диабет или приема лекарства за лечение на диабет. Вашият лекар може да реши дали детето има нужда от по-малко противодиабетни лекарства, докато приема Enbrel.

Деца и юноши

Ваксинации: Ако е възможно, при децата трябва да са проведени всички ваксинации, преди да използват Enbrel. Някои ваксини като пероралната полиомиелитна ваксина не трябва да се прилагат, докато се използва Enbrel. Моля, консултирайте се с лекаря на Вашето дете, преди детето да приеме някакви ваксини.

Обикновено Enbrel не трябва да се използва при деца с полиартрит или разширен олигоартрит под 2-годишна възраст или при деца с ентезит-свързан артрит или псориазисен артрит под 12-годишна възраст, или при деца с псориазис под 6-годишна възраст.

Други лекарства и Enbrel

Трябва да кажете на Вашия лекар или фармацевт, ако детето приема, наскоро е приемало или е възможно да приеме други лекарства (в това число анакинра, абатацепт или сулфасалазин), включително и такива, които не са предписани от лекаря на детето. Детето не трябва да приема Enbrel с лекарства, съдържащи активното вещество анакинра или абатацепт.

Бременност и кърмене

Enbrel трябва да се използва по време на бременност само при категорична необходимост. Трябва да се консултирате с Вашия лекар, ако забременеете, смятате, че може да сте бременна или планирате бременност.

Ако сте получили Enbrel по време на бременност, при бебето Ви може да има по-висок риск от развитие на инфекция. Допълнително в едно проучване се съобщава за поява на повече вродени дефекти, когато майката е приемала Enbrel по време на бременността, в сравнение с майките, които не са приемали Enbrel или други подобни лекарства (TNF-антагонисти), но не се съобщава за специфичен тип на вродените дефекти. В друго проучване не е установен повишен риск от вродени дефекти, когато майката е получавала Enbrel по време на бременността. Вашият лекар

ще Ви помогне да решите дали ползите от лечението превишават потенциалния риск за Вашето бебе.

Говорете с Вашия лекар, ако искате да кърмите, докато получавате лечение с Enbrel. Важно е да кажете на лекарите на Вашето бебе и на другите медицински специалисти за използването на Enbrel по време на бременността и кърменето, преди на бебето да се направи каквато и да е ваксинация.

Шофиране и работа с машини

Не се очаква употребата на Enbrel да повлияе способността за шофиране и работа с машини.

3. Как да използвате Enbrel

Употреба при деца и юноши

Винаги използвайте това лекарство точно както Ви е казал лекарят. Ако не сте сигурни в нещо, попитайте Вашия лекар или фармацевт.

Ако чувствате, че ефектът на Enbrel е твърде силен или твърде слаб, говорете с Вашия лекар или фармацевт.

Подходящата доза и честота на прилагане за детето или юношата ще зависи от телесното тегло и заболяването. Лекарят ще Ви даде подробни указания за приготвяне и измерване на подходящата доза.

Флаконът от 10 mg е за деца, на които е предписана доза от 10 mg или по-малко. Всеки флакон трябва да се използва еднократно за един пациент и всеки остатък от разтвора трябва да се изхвърли.

За полиартрит и разширен олигоартрит при пациенти на възраст 2 години и повече или ентезит-свързан артрит или псориаичен артрит при пациенти на възраст 12 години и повече обичайната доза е 0,4 mg Enbrel на kg телесно тегло (максимум до 25 mg), прилаган два пъти седмично, или 0,8 mg Enbrel на kg телесно тегло (максимум до 50 mg), прилаган веднъж седмично.

За псориазис при пациенти на възраст от 6 години нагоре обичайната доза е 0,8 mg Enbrel на kg телесно тегло (до максимум 50 mg) и трябва да се прилага веднъж седмично. Ако Enbrel няма никакъв ефект върху състоянието на детето след 12 седмици, Вашият лекар може да Ви каже да спрете да използвате това лекарство.

Начин и път на прилагане

Enbrel се прилага чрез инжекция под кожата (чрез подкожна инжекция).

Enbrel може да се приема със или без храна или напитки.

Прахът трябва да се разтвори преди употреба. **Подробни указания как да се приготви и инжектира Enbrel са дадени в точка 7 „Указания за употреба”.** Не смесвайте разтвора на Enbrel с което и да било друго лекарство.

За да си спомняте по-лесно, може да е от полза да записвате в дневник в кои дни от седмицата трябва да се използва Enbrel.

Ако сте използвали повече от необходимата доза Enbrel

Ако сте използвали повече от необходимата доза Enbrel (било то чрез инжектиране на твърде голяма доза еднократно или чрез твърде честото му приложение), говорете незабавно с лекар или фармацевт. Винаги съхранявайте картонената опаковка на лекарството у себе си, дори ако е празна.

Ако сте пропуснали да инжектирате Enbrel

Ако пропуснете една доза, трябва да я инжектирате колкото е възможно по-скоро, след като си спомните, освен ако следващата доза по график не е на следващия ден, в който случай трябва да прескочите пропуснатата доза. След това продължете да инжектирате лекарството в обичайните дни. Ако не си спомните до деня, в който трябва да се направи следващата инжекция, не прилагайте на детето двойна доза (2 дози в един и същи ден), за да компенсирате пропуснатата доза.

Ако сте спрели употребата на Enbrel

Вашиите симптоми може да се появят отново след спиране.

Ако имате някакви допълнителни въпроси, свързани с употребата на това лекарство, попитайте Вашия лекар или фармацевт.

4. Възможни нежелани реакции

Както всички лекарства, това лекарство може да предизвика нежелани реакции, въпреки че не всеки ги получава.

Алергични реакции

Ако детето получи някое от следните оплаквания, не му прилагайте повече Enbrel. Незабавно кажете на Вашия лекар или отидете в спешното отделение на най-близката до Вас болница:

- Затруднено преглъщане или дишане.
- Подуване на лицето, гърлото, ръцете или ходилата.
- Чувство за нервност или тревожност, сърцебиене или внезапно почервяване на кожата и/или чувство за топлина.
- Тежък обрив, сърбеж или уртикария (надигнати червени или бели участъци от кожата, които често сърбят).

Сериозните алергични реакции са редки. Ако детето получи някой от по-горните симптоми, то може да развива алергична реакция към Enbrel, така че трябва да потърсите незабавно медицинска помощ.

Сериозни нежелани реакции

Ако забележите някой от следните признаци, детето може да се нуждае от спешна медицинска помощ:

- Признаци на **сериозни инфекции** като много висока температура, която може да е придружена от кашлица, задух, студени тръпки, слабост или топла, зачервена, болезнена възпалена област от кожата или ставите на детето
- Признаци на **кръвни нарушения** като кръвоизливи, поява на синини или бледност
- Признаци на **нервни нарушения** като скованост, изтръпване, промени в зрението, болка в окото или поява на слабост в ръката или крака

- Признаци на **сърдечна недостатъчност** или **влошаваща се сърдечна недостатъчност** като умора или задух при физическо усилие, подуване на глезените, чувство за тежест в гърлото или корема, нощен задух или кашлица, синкав цвят на ноктите на детето или около устните му
- Признаци на **рак**: Ракът може да засегне която и да е част от тялото, включително кожата и кръвта и възможните признаци зависят от вида и мястото на рака. Тези признаци могат да включват загуба на тегло, висока температура, подуване (със или без болка), продължителна кашлица, наличие на струпеи или подутини по кожата
- Признаци на **автоимунни реакции** (образуване на антитела, които могат да увредят нормалните тъкани в тялото) като болка, сърбеж, слабост и нарушения на дишането, мисленето, усещанията или зрението
- Признаци на лупус или лупус-подобен синдром, като промени в теглото, упорит обрив, треска, болка в ставите или мускулите или умора
- Признаци на **възпаление на кръвоносните съдове** като болка, висока температура, зачервяване или затопляне на кожата или сърбеж.

Това са редки или нечести нежелани реакции, но са сериозни заболявания (някои, от които могат рядко да са фатални). Ако тези признаци се появят, незабавно кажете на Вашия лекар, или заведете детето в спешното отделение на най-близката до Вас болница.

Известни са следните нежелани реакции с Enbrel, групирани в низходяща честота:

- **Много чести** (могат да засегнат повече от 1 на 10 души):
Инфекции (включително настинки, синусит, бронхит, инфекции на пикочните пътища и кожни инфекции); реакции на инжекционното място (включително кръвоизлив, поява на синини, зачервяване, сърбеж, болка и подуване) (те не възникват толкова често след първия месец от лечението; някои пациенти развиват реакция на инжекционното място, което е използвано наскоро); и главоболие.
- **Чести** (могат да засегнат до 1 на 10 души):
Алергични реакции, треска, обрив, сърбеж, антитела, насочени срещу нормалните тъкани (образуване на автоантитела).
- **Нечести** (могат да засегнат до 1 на 100 души):
Сериозни инфекции (включително пневмония, дълбоки кожни инфекции, ставни инфекции, инфекции на кръвта и инфекции на различни места); влошаване на застойна сърдечна недостатъчност; нисък брой на червените кръвни клетки, нисък брой на белите кръвни клетки, нисък брой на неутрофилите (вид бели кръвни клетки); нисък брой на тромбоцитите; рак на кожата (с изключение на меланом); локализирано подуване на кожата (ангиоедем); уртикария (надигнати червени или бели участъци от кожата, които често сърбят); възпаление на очите; псориазис (нов или влошаващ се); възпаление на кръвоносните съдове, засягащо множество органи; повишени чернодробни ензими (при пациентите, които получават и лечение с метотрексат, честотата на повишените резултати от чернодробни кръвни изследвания е „чести“); спазми и болка в корема, диария, загуба на тегло или кръв в изпражненията (признаци на проблеми с червата).
- **Редки** (могат да засегнат до 1 на 1 000 души):
Сериозни алергични реакции (включително тежко локализирано подуване на кожата и хрипове); лимфом (вид рак на кръвта); левкемия (рак, засягащ кръвта и костния мозък); меланом (вид кожен рак); комбинирано нисък брой на тромбоцитите, еритроцитите и левкоцитите; нарушения на нервната система (с тежка мускулна слабост и признаци и симптоми, подобни на тези на множествена склероза или възпаление на нервите на очите или гръбначния мозък); туберкулоза; новопоявила се застойна сърдечна недостатъчност; гърчове; лупус или лупус-подобен синдром (симптомите могат да включват упорит обрив, треска, болки в ставите и умора); кожен обрив, който може да доведе до появата на тежки мехури и белене на кожата; лихеноидни реакции (сърбящ червеникаво-лилав кожен обрив и/или нишковидни сиво-бели линии върху лигавиците); възпаление на черния дроб,

причинено от собствената имунна система на организма (автоимунен хепатит; при пациентите, получаващи лечение с метотрексат, честотата е „нечести“); нарушение на имунната система, което може да засегне белите дробове, кожата и лимфните възли (саркоидоза); възпаление или разрастване на съединителна тъкан в белите дробове (при пациентите, които получават и лечение с метотрексат, честотата на възпаление или разрастване на съединителна тъкан в белите дробове е „нечести“).

- **Много редки** (могат да засегнат до 1 на 10 000 души): Неспособност на костния мозък да произвежда основни кръвни клетки.
- **С неизвестна честота** (от наличните данни не може да бъде направена оценка): Меркел-клетъчен карцином (вид кожен рак); сарком на Капоши (рядко срещан рак, свързан с инфекция с човешки херпесен вирус 8. Сарком на Капоши най-често се среща под формата на пурпурни изменения върху кожата); прекомерно активиране на белите кръвни клетки, свързано с възпаление (синдром на активиране на макрофагите); повторна поява на хепатит В (инфекция на черния дроб); увреждане на малките филтриращи капиляри (гломерули) в бъбреците, водещо до влошена бъбречна функция (гломерулонефрит); влошаване на заболяване, наречено дерматомиозит (възпаление и отслабване на мускулите, с придружаващ кожен обрив).

Допълнителни нежелани реакции при деца и юноши

Нежеланите реакции, наблюдавани при деца и юноши и тяхната честота са сходни с тези, описани по-горе.

Съобщаване на нежелани реакции

Ако получите някакви нежелани лекарствени реакции, уведомете Вашия лекар или фармацевт. Това включва всички възможни неописани в тази листовка нежелани реакции. Можете също да съобщите нежелани реакции директно чрез националната система за съобщаване, посочена в [Приложение V](#). Като съобщавате нежелани реакции, можете да дадете своя принос за получаване на повече информация относно безопасността на това лекарство.

5. Как да съхранявате Enbrel

Да се съхранява на място, недостъпно за деца.

Не използвайте това лекарство след срока на годност, отбелязан върху картонената опаковка след “Годен до:” и “EXP”. Срокът на годност отговаря на последния ден от посочения месец.

Да се съхранява в хладилник (2°C – 8°C). Да не се замразява.

Преди приготвяне на разтвора Enbrel, Enbrel може да се съхранява извън хладилника при температура не повече от 25°C за еднократен период до четири седмици; след това той не трябва да се поставя отново в хладилник. Enbrel трябва да се изхвърли, ако не се използва в рамките на четири седмици след изваждане от хладилника. Препоръчва се да си запишете датата, на която Enbrel е изваден от хладилника и датата, след която Enbrel трябва да се изхвърли (не повече от 4 седмици след изваждане от хладилника). Този нов срок на годност не трябва да надхвърля срока на годност, отбелязан върху картонената опаковка.

След приготвяне на разтвора Enbrel се препоръчва незабавната му употреба. Въпреки това разтворът може да се използва до 6 часа при съхранение при температура до 25°C.

Не използвайте това лекарство, ако забележите, че разтворът не е бистър или че съдържа частици. Разтворът трябва да бъде бистър, безцветен до бледожълт или бледокафяв, без никакви бучици, люспички или частици.

Не изхвърляйте лекарствата в канализацията или в контейнера за домашни отпадъци. Попитайте Вашия фармацевт как да изхвърляте лекарствата, които вече не използвате. Тези мерки ще спомогнат за опазване на околната среда.

6. Съдържание на опаковката и допълнителна информация

Какво съдържа Enbrel

Активно вещество в Enbrel: етанерцепт. Всеки флакон от Enbrel 10 mg прах и разтворител за инжекционен разтвор за педиатрична употреба съдържа 10 mg етанерцепт. След разтваряне разтворът съдържа 10 mg/ml етанерцепт.

Други съставки:

Прах: Манитол (E421), захароза и трометамол.

Разтворител: Вода за инжекции.

Как изглежда Enbrel и какво съдържа опаковката

Enbrel 10 mg прах и разтворител за инжекционен разтвор за педиатрична употреба се предлага като бял прах с разтворител за инжекционен разтвор (прах за инжекция). Всяка опаковка съдържа 4 флакона, 4 предварително напълнени спринцовки с вода за инжекции, 4 игли, 4 адаптори за флакон и 8 тампона, напоени със спирт.

Притежател на разрешението за употреба:

Pfizer Europe MA EEIG
Boulevard de la Plaine 17
1050 Bruxelles
Белгия

Производител:

Pfizer Manufacturing Belgium NV
Rijksweg 12,
2870 Puurs-Sint-Amands
Белгия

За допълнителна информация относно това лекарство, моля, свържете се с локалния представител на притежателя на разрешението за употреба.

België/Belgique/Belgien
Luxembourg/Luxemburg
Pfizer NV/SA
Tél/Tel: +32 (0)2 554 62 11

Κύπρος
PFIZER ΕΛΛΑΣ Α.Ε. (CYPRUS BRANCH)
Τηλ: +357 22 817690

Česká Republika
Pfizer, spol. s r.o.
Tel: +420-283-004-111

Magyarország
Pfizer Kft.
Tel: +36 1 488 3700

Danmark
Pfizer ApS
Tlf: +45 44 201 100

Malta
Vivian Corporation Ltd.
Tel: +35621 344610

Deutschland

Pfizer Pharma GmbH
Tel: +49 (0)30 550055-51000

България

Пфайзер Люксембург САРЛ,
Клон България
Тел: +359 2 970 4333

Eesti

Pfizer Luxembourg SARL Eesti filiaal
Tel: +372 666 7500

Ελλάδα

PFIZER ΕΛΛΑΣ Α.Ε.
Τηλ.: +30 210 67 85 800

España

Pfizer, S.L.
Télf: +34 91 490 99 00

France

Pfizer
Tél +33 (0)1 58 07 34 40

Hrvatska

Pfizer Croatia d.o.o.
Tel: +385 1 3908 777

Ireland

Pfizer Healthcare Ireland
Tel: +1800 633 363 (toll free)
Tel: +44 (0)1304 616161

Ísland

Icepharma hf.
Tel: +354 540 8000

Italia

Pfizer S.r.l.
Tel: +39 06 33 18 21

Latvija

Pfizer Luxembourg SARL filiāle Latvijā
Tel. +371 67035775

Lietuva

Pfizer Luxembourg SARL filialas Lietuvoje
Tel. +3705 2514000

Nederland

Pfizer bv
Tel: +31 (0)800 63 34 636

Norge

Pfizer AS
Tlf: +47 67 52 61 00

Österreich

Pfizer Corporation Austria Ges.m.b.H.
Tel: +43 (0)1 521 15-0

Polska

Pfizer Polska Sp. z o.o.
Tel.: +48 22 335 61 00

Portugal

Laboratórios Pfizer, Lda.
Tel: (+351) 21 423 55 00

România

Pfizer Romania S.R.L
Tel: +40 (0) 21 207 28 00

Slovenija

Pfizer Luxembourg SARL, Pfizer, podružnica
za svetovanje s področja farmacevtske
dejavnosti, Ljubljana
Tel: +386 (0)1 52 11 400

Slovenská Republika

Pfizer Luxembourg SARL, organizačná zložka
Tel: +421 2 3355 5500

Suomi/Finland

Pfizer Oy
Puh/Tel: +358 (0)9 430 040

Sverige

Pfizer AB
Tel: +46 (0)8 550 520 00

United Kingdom (Northern Ireland)

Pfizer Limited
Tel: +44 (0)1304 616161

Дата на последно преразглеждане на листовката

Подробна информация за това лекарство е предоставена на уебсайта на Европейската агенция по лекарствата: <http://www.ema.europa.eu>

7. Указания за употреба

Тази точка е разделена на следните подточки:

- а. Въведение
- б. Подготовка за инжекция
- в. Подготовка на дозата от Enbrel за инжектиране
- г. Прибавяне на разтворител към праха
- д. Изтегляне на разтвора Enbrel от флакона
- е. Поставяне на иглата върху спринцовката
- ж. Избор на инжекционно място
- з. Подготовка на инжекционното място и инжектиране на разтвора Enbrel
- и. Изхвърляне на материалите

а. Въведение

Следните указания обясняват как да се приготвя и инжектира Enbrel. Моля, прочетете указанията внимателно и ги следвайте стъпка по стъпка. Точната техника на инжектиране и количеството, което трябва да приложите на детето, ще Ви бъдат указани от лекаря на Вашето дете или неговия/нейния асистент. Не се опитвайте да поставите на детето инжекция, докато не сте сигурни как да я приготвите и направите.

Тази инжекция не трябва да се смесва в същата спринцовка или флакон с никакво друго лекарство. Вижте точка 5 за указания за съхранение на Enbrel.

б. Подготовка за инжекция

- Измийте ръцете си старателно.
- Подберете чиста, добре осветена, равна работна повърхност.
- Дозата трябва да съдържа всички неща, описани по-долу. (Ако някое от изброените по-горе неща липсва, не използвайте гнездото с доза, а се посъветвайте с Вашия фармацевт.) Използвайте само изброените неща. **НЕ** използвайте друга спринцовка.

1 Флакон, съдържащ Enbrel на прах

1 Предварително напълнена спринцовка, съдържаща бистър, безцветен разтворител (вода за инжекции)

1 Игла

1 Адаптор за флакон

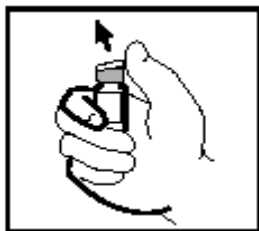
2 Тампона, напоени със спирт

- Проверете сроковете на годност както върху етикета на флакона, така и върху етикета на спринцовката. Те не трябва да се използват след указаните месец и година.

в. Подготовка на дозата от Enbrel за инжектиране

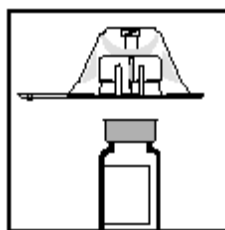
- Извадете флакона с Enbrel от гнездото.
- Отстранете пластмасовата капачка от флакона с Enbrel (вижте Диаграма 1). **НЕ** отстранявайте сивата запушалка или алуминиевия пръстен около горната част на флакона.

Диаграма 1

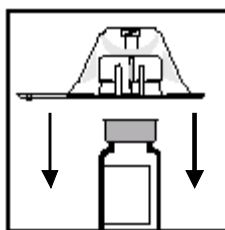


- Използвайте нов напоен със спирт тампон, за да почистите сивата запушалка на флакона Enbrel. След почистване не докосвайте запушалката с ръце и не позволявайте тя да се допре до никаква повърхност.
- Поставете флакона изправен върху чиста, равна повърхност.
- Отстранете хартиеното покритие от пакета с адаптера на флакона.
- Поставете адаптера на флакона върху флакона с Enbrel, без да го изваждате от пластмасовия пакет, така че шипът на адаптера на флакона да съвпадне с центъра на повдигнатото кръгче върху запушалката на флакона (вижте Диаграма 2).
- Дръжте флакона здраво върху равната повърхност с едната ръка. С другата ръка натиснете СИЛНО ПРАВО НАДОЛУ пакета с адаптера, докато почувствате, че шипът на адаптера пробива запушалката на флакона и **УСЕТИТЕ И ЧУЕТЕ, ЧЕ РЪБЪТ НА АДАПТЕРА БЛОКИРА НА МЯСТО** (вижте Диаграма 3). Не натискайте адаптера надолу под ъгъл (вижте Диаграма 4). Важно е шипът на адаптера на флакона да пробие докрай запушалката на флакона.

Диаграма 2

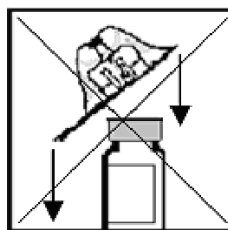


Диаграма 3



ПРАВИЛНО

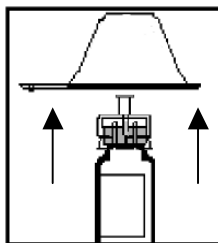
Диаграма 4



НЕПРАВИЛНО

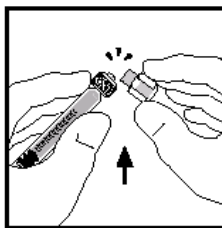
- Като държите флакона с една ръка, отстранете пластмасовата опаковка от адаптера на флакона (вижте Диаграма 5).

Диаграма 5



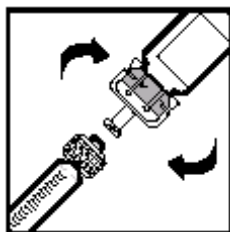
- Отстранете предпазното покритие от върха на спринцовката, като счупите бялата капачка по перфорацията. За тази цел хванете пръстена на бялата капачка, като същевременно стиснете края на бялата капачка с другата ръка и го огънете надолу и нагоре, докато се счупи (вижте Диаграма 6). **НЕ отстранявайте белия пръстен, който остава на спринцовката.**

Диаграма 6



- Не използвайте спринцовката, ако перфорацията между върха и пръстена е вече нарушена. Започнете отново с друго гнездо с доза.
- Като държите стъкления цилиндър на спринцовката (а не белия пръстен) в едната ръка и адаптера на флакона (а не самия флакон) в другата, съединете спринцовката и адаптера на флакона, като вкарате върха в отвора и завъртите в посока на часовниковата стрелка до крайно положение (вижте Диаграма 7).

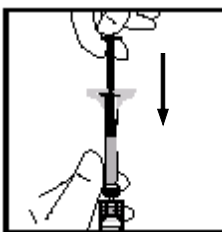
Диаграма 7



г. Прибавяне на разтворител

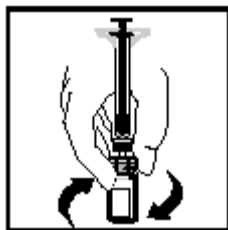
- Като държите флакона изправен върху равната повърхност, натиснете буталото **МНОГО БАВНО**, докато всичкият разтворител е във флакона. Това ще намали запенването (обилните мехурчета) (вижте Диаграма 8).
- След като разтворителят се прибави към дозата Enbrel, буталото може да се изтегли само нагоре. Това се дължи на въздушното налягане и не бива да Ви притеснява.

Диаграма 8



- Докато спринцовката все още е съединена, внимателно завъртете флакона няколко пъти, за да се разтвори прахът (вижте Диаграма 9). **НЕ** разклащайте флакона. Изчакайте, докато се разтвори цялото количество прах (обикновено по-малко от 10 минути). Разтворът трябва да бъде бистър и безцветен до бледожълт или бледекафяв, без никакви бучици, люспи или частици. Може да остане известно количество бяла пяна във флакона – това е нормално. **НЕ** използвайте Enbrel, ако цялото количество прах във флакона не се разтвори в рамките на 10 минути. Започнете отново с друго гнездо с доза.

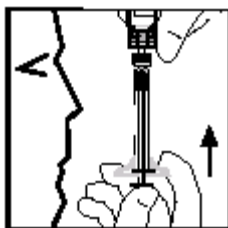
Диаграма 9



д. Изтегляне на разтвора Enbrel от флакона

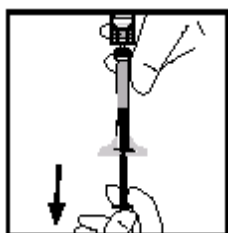
- Лекарят или неговият/нейният асистент трябва да Ви даде инструкции за необходимото количество разтвор, което трябва да бъде изтеглено от флакона. Ако лекарят не Ви е инструктирал, моля, свържете се с него.
- Докато спринцовката все още е съединена с флакона и адаптера на флакона, задръжте флакона в обърнато положение на нивото на очите. Изтласкайте буталото докрай в спринцовката (вижте Диаграма 10).

Диаграма 10



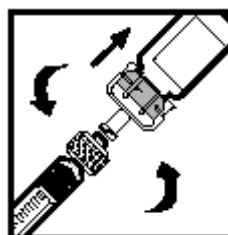
- След това бавно изтеглете буталото обратно, за да изтеглите течността в спринцовката (вижте Диаграма 11). Вземете само частта от течността, която е указана от лекаря на Вашето дете. След като изтеглите дозата Enbrel от флакона, в спринцовката може да остане малко въздух. Не се притеснявайте, тъй като ще го отстраните на по-късен етап.

Диаграма 11



- Като държите флакона обърнат обратно, отвийте спринцовката от адаптера на флакона, като я завъртите в посока обратна на часовниковата стрелка (вижте Диаграма 12).

Диаграма 12

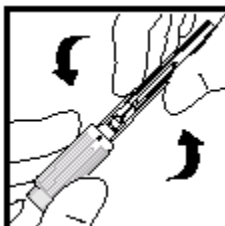


- Поставете напълнената спринцовка върху чистата, равна повърхност. Уверете се, че върхът не докосва нищо. Внимавайте да не натискате буталото.

е. **Поставяне на иглата върху спринцовката**

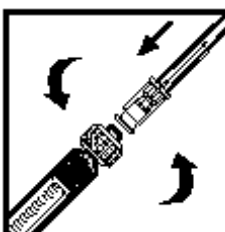
- Иглата е поставена в пластмасов контейнер, за да се запази стерилна.
- За да отворите пластмасовия контейнер, хванете късия, широк край в една ръка. С другата ръка хванете по-дългата част от контейнера.
- За да счупите печата, огънете по-широкия край надолу и нагоре, докато се счупи (вижте Диаграма 13).

Диаграма 13



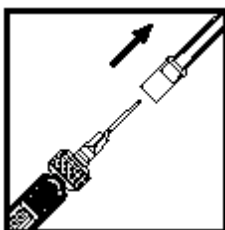
- След като печатът се счупи, отстранете късия, широк край на пластмасовия контейнер.
- Иглата ще остане в по-дългата част на пакета.
- Като държите иглата и контейнера в една ръка, вземете спринцовката и вкарайте върха ѝ в отвора на иглата.
- Съединете спринцовката с иглата, като я завъртите по посока на часовниковата стрелка, до крайно положение (вижте Диаграма 14).

Диаграма 14



- Отстранете предпазителя на иглата, като го издърпате рязко от спринцовката, като внимавате да не докоснете иглата и не позволявате тя да се допре до никаква повърхност (вижте Диаграма 15). Внимавайте да не огъвате или усуквате предпазителя, докато го отстранявате, за да не повредите иглата.

Диаграма 15



- Като държите спринцовката изправена, изгонете всички въздушни мехурчета, като леко натиснете буталото, докато всичият въздух излезе (вижте Диаграма 16).

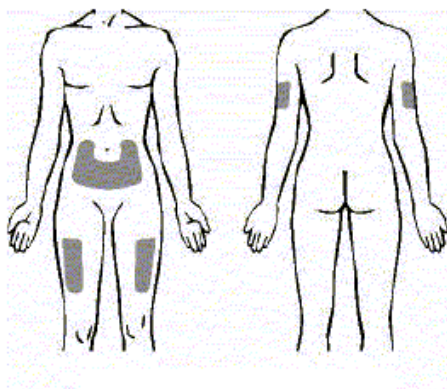
Диаграма 16



ж. Избор на инжекционно място

Трите препоръчвани инжекционни места за Enbrel са: (1) отпред в средата на бедрата; (2) корема, с изключение на областта с диаметър 5 сантиметра около пъпа; и (3) външната част на мишниците (вижте Диаграма 17). Ако си поставяте инжекцията сами, не трябва да използвате външната част на мишниците.

Диаграма 17

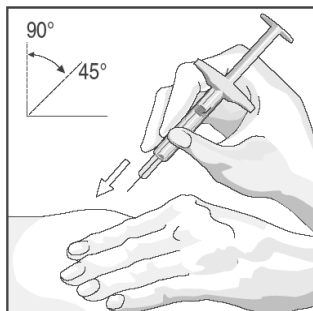


- За всяка нова инжекция трябва да се използва различно място. Всяка нова инжекция трябва да се прави на поне 3 cm от старата. **Не** инжектирайте на места, където кожата е болезнена, насинена, зачервена или втвърдена. Избягвайте места с белези или стрии. (Може да е от полза да си водите записки за мястото на предхождащите инжекции.)
- Ако детето има псориазис, трябва да се опитате да не инжектирате направо в надигнати, удебелени, зачервени или лющещи се участъци от кожата („кожни псориазисни лезии”).

з. Подготовка на инжекционното място и инжектиране на разтвора Enbrel

- Избършете инжекционното място, където ще се инжектира Enbrel, с нов напоен със спирт тампон, като използвате кръгови движения. **Не** докосвайте тази област повторно, преди да направите инжекцията.
- След като почистената област от кожата изсъхне, захванете я и я придържайте здраво с едната ръка. С другата ръка дръжте спринцовката като молив.
- С бързо, кратко движение вкарайте иглата докрай в кожата под ъгъл между 45° и 90° (вижте Диаграма 18). Когато добиете опит, ще установите кой ъгъл е най-удобен за Вас или за детето. Внимавайте да не забивате иглата в кожата прекалено бавно или с голяма сила.

Диаграма 18



- Когато иглата е вкарана изцяло в кожата, пуснете кожата, която държите. Със свободната си ръка дръжте спринцовката близо до основата ѝ, за да я стабилизирате. След това натиснете буталото, за да инжектирате целия разтвор с бавна, постоянна скорост (вижте Диаграма 19).

Диаграма 19



- След като спринцовката се изпразни, извадете иглата от кожата, като се стремите да я запазите под същия ъгъл, както при вкарването ѝ.
- Притиснете с малко памук инжекционното място в продължение на 10 секунди. Може да има леко кървене. **НЕ** разтривайте инжекционното място. По желание може да се постави превръзка.

и. Изхвърляне на материалите

- Спринцовката и иглите не трябва **НИКОГА** да се използват повторно. Изхвърлете иглите и спринцовката според указанията на Вашите лекар, медицинска сестра или фармацевт.

Ако имате някакви въпроси, моля, говорете с лекар, медицинска сестра или фармацевт, които са запознати с Enbrel.

Листовка: информация за потребителя

Enbrel 25 mg инжекционен разтвор в патрон за дозиращо устройство етанерцепт (etanercept)

Прочетете внимателно цялата листовка, преди да започнете да прилагате това лекарство, тъй като тя съдържа важна за Вас информация.

- Запазете тази листовка. Може да се наложи да я прочетете отново.
- Вашият лекар ще Ви даде и карта на пациента, съдържаща важна информация за безопасност, която трябва да знаете преди и по време на лечението с Enbrel.
- Ако имате някакви допълнителни въпроси, попитайте Вашия лекар, фармацевт или медицинска сестра.
- Това лекарство е предписано лично на Вас или на детето, за което се грижите. Не го преотстъпвайте на други хора. То може да им навреди, независимо че признаците на тяхното заболяване са същите като Вашите или като на детето, за което се грижите.
- Ако получите някакви нежелани реакции, уведомете Вашия лекар или фармацевт. Това включва всички възможни неописани в тази листовка нежелани реакции. Вижте точка 4.

Какво съдържа тази листовка

Информацията в тази листовка е организирана в следните 6 точки:

1. Какво представлява Enbrel и за какво се използва
2. Какво трябва да знаете, преди да използвате Enbrel
3. Как да използвате Enbrel
4. Възможни нежелани реакции
5. Как да съхранявате Enbrel
6. Съдържание на опаковката и допълнителна информация (вижте „Указания за употреба“)

1. Какво представлява Enbrel и за какво се използва

Enbrel е лекарство, което е съставено от два човешки белтъка. Той блокира активността на друг белтък в организма, който причинява възпаление. Enbrel действа чрез ограничаване на възпалението, свързано с определени заболявания.

При възрастни (над 18 години) Enbrel може да се използва при умерен или тежък **ревматоиден артрит, псориатичен артрит, тежък аксиален спондилоартрит**, включително **анкилозиращ спондилит**, и умерен или тежък **псориазис** – във всеки случай обикновено когато другите широко използвани лечения не са дали достатъчно добър резултат или не са подходящи за Вас.

При ревматоиден артрит Enbrel обикновено се използва в комбинация с метотрексат, въпреки че може да се използва и самостоятелно, ако лечението с метотрексат е неподходящо за Вас. Независимо дали се използва самостоятелно, или в комбинация с метотрексат, Enbrel може да забави увреждането на Вашите стави, причинено от ревматоидния артрит, и да подобри способността Ви да извършвате нормални ежедневни дейности.

При пациенти с псориатичен артрит със засягане на множество стави Enbrel може да подобри способността Ви да извършвате обичайни ежедневни дейности. При пациенти с множество симетрични болезнени или отекли стави (напр. ръце, китки и ходила) Enbrel може да забави структурното увреждане на тези стави, причинено от болестта.

Enbrel се предписва също за лечение на следните заболявания при деца и юноши:

- За следните типове ювенилен идиопатичен артрит, когато лечението с метотрексат не е дало достатъчно добър резултат или не е подходящо за тях:

- Полиартрит (с положителен или отрицателен ревматоиден фактор) и разширен олигоартрит при пациенти на възраст 2 години и повече
- Псориатичен артрит при пациенти на възраст 12 години и повече
- За ентезит-свързан артрит при пациенти на възраст 12 години и повече, когато другите широко използвани лечения не са дали достатъчно добър резултат или не са подходящи за тях
- Тежък псориазис при пациенти на възраст 6 години и повече, които са имали недостатъчен отговор на (или не са в състояние да приемат) фототерапия и друга системна терапия.

2. Какво трябва да знаете, преди да използвате Enbrel

Не използвайте Enbrel

- ако Вие или детето, за което се грижите, сте алергични към етанерцепт или към някоя от останалите съставки на Enbrel (изброени в точка 6). Ако Вие или детето получите алергични реакции като стягане в гърдите, хрипове, замаяност или обрив, не инжектирайте повече Enbrel и незабавно се свържете с Вашия лекар.
- ако Вие или детето имате или сте в риск от развитие на сериозна инфекция на кръвта, наречена сепсис. Ако не сте сигурни, моля, свържете се с Вашия лекар.
- ако Вие или детето имате някакъв вид инфекция. Ако не сте сигурни, моля, говорете с Вашия лекар.

Предупреждения и предпазни мерки

Говорете с Вашия лекар, преди да приемете Enbrel.

- **Алергични реакции:** Ако Вие или детето получите алергични реакции като стягане в гърдите, хрипове, замаяност или обрив, не инжектирайте повече Enbrel и незабавно се свържете с Вашия лекар.
- **Инфекции/хирургични намеси:** Ако Вие или детето развиете нова инфекция или ще имате някаква голяма хирургична намеса, Вашият лекар може да поиска да проследи лечението с Enbrel.
- **Инфекции/диабет:** Кажете на Вашия лекар, ако Вие или детето имате анамнеза за повтарящи се инфекции или страдате от диабет или други състояния, които повишават риска от инфекция.
- **Инфекции/проследяване:** Кажете на Вашия лекар за всяко предстоящо пътуване извън Европейския регион. Ако Вие или детето развиете симптоми на инфекция като температура, студени тръпки или кашлица, незабавно уведомете Вашия лекар. Вашият лекар може да реши да продължи да проследява Вас или детето за наличие на инфекции, след като Вие или детето прекратите употребата на Enbrel.
- **Туберкулоза:** Тъй като при пациенти, лекувани с Enbrel, се съобщава за случаи на туберкулоза, Вашият лекар ще провери за признаци и симптоми на туберкулоза, преди да предпише Enbrel. Това може да включва обстойна анамнеза, рентгенография на гръдния кош и туберкулинов тест. Провеждането на тези изследвания трябва да се запише в картата на пациента. Много е важно да кажете на Вашия лекар, ако Вие или детето някога сте имали туберкулоза, или ако сте били в близък контакт с някой, който е имал туберкулоза. Ако по време на лечението или след него се появят симптоми на туберкулоза (например продължителна кашлица, загуба на тегло, отпуснатост, лека треска), или някаква друга инфекция, незабавно кажете на Вашия лекар.
- **Хепатит В:** Кажете на Вашия лекар, ако Вие или детето имате или някога сте имали хепатит В. Вашият лекар трябва да Ви изследва за наличие на инфекция с хепатит В, преди Вие или детето да започнете лечение с Enbrel. Лечението с Enbrel може да доведе до

повторно активиране на хепатит В при пациенти, които вече са били инфектирани с вируса на хепатит В. Ако това се случи, трябва да спрете да използвате Enbrel.

- **Хепатит С:** Кажете на Вашия лекар, ако Вие или детето имате хепатит С. Вашият лекар може да пожелае да проследи лечението с Enbrel, в случай че инфекцията се задълбочи.
- **Нарушения на кръвта:** Незабавно потърсете медицински съвет, ако Вие или детето имате признаци или симптоми като постоянно висока температура, възпалено гърло, поява на синини, кръвоизлив или бледност. Такива симптоми могат да насочат към съществуване на потенциално животозастрашаващи нарушения на кръвта, които могат да налагат спиране на Enbrel.
- **Нарушения на нервната система и окото:** Кажете на Вашия лекар, ако Вие или детето имате множествена склероза, неврит на очния нерв (възпаление на нервите на окото) или трансверзален миелит (възпаление на гръбначния мозък). Вашият лекар ще определи дали Enbrel е подходящо лечение.
- **Застойна сърдечна недостатъчност:** Кажете на Вашия лекар, ако Вие или детето имате анамнеза за застойна сърдечна недостатъчност, тъй като Enbrel трябва се използва с повишено внимание при тези обстоятелства.
- **Рак:** Кажете на Вашия лекар, ако имате или някога сте имали лимфом (вид рак на кръвта) или някакъв друг рак, преди да Ви бъде приложен Enbrel. Пациенти с тежък ревматоиден артрит, които отдавна страдат от това заболяване, може да са с по-висок от средния риск за развитие на лимфом. Деца и възрастни, приемащи Enbrel, могат да имат повишен риск от развитие на лимфом или друг вид рак. Някои деца и пациенти в юношеска възраст, които са получили Enbrel или други лекарства, действащи по същия начин както Enbrel, са развили различни видове рак, включително необичайни видове, които понякога водят до смърт. Някои пациенти, получаващи Enbrel, са развили рак на кожата. Уведомете Вашия лекар, ако Вие или детето получите някаква промяна във вида на кожата или израстъци по кожата.
- **Варицела:** Кажете на Вашия лекар, ако Вие или детето сте изложени на варицела, докато използвате Enbrel. Вашият лекар ще определи дали е подходящо превантивно лечение за варицела.
- **Латекс:** Предпазителят на иглата е направен от латекс (сух естествен каучук). Свържете се с Вашия лекар, преди да използвате Enbrel, ако този, който работи с предпазителя на иглата, или този, на когото ще се прилага Enbrel, имат известна или възможна свръхчувствителност (алергия) към латекс.
- **Злоупотреба с алкохол:** Enbrel не трябва да се използва за лечение на хепатит, свързан със злоупотреба с алкохол. Моля, уведомете Вашия лекар, ако Вие или детето, за което се грижите, имате анамнеза за злоупотреба с алкохол.
- **Грануломатоза на Вегенер:** Enbrel не се препоръчва за лечение на грануломатоза на Вегенер, рядко възпалително заболяване. Ако Вие или детето, за което се грижите, имате грануломатоза на Вегенер, говорете с Вашия лекар.
- **Противодиабетни лекарства:** Кажете на Вашия лекар, ако Вие или детето имате диабет или приемате лекарства за лечение на диабет. Вашият лекар може да реши дали Вие или детето имате нужда от по-малко противодиабетни лекарства, докато приемате Enbrel.

Деца и юноши

Ваксинации: Ако е възможно, при децата трябва да са проведени всички ваксинации, преди да използват Enbrel. Някои ваксини като пероралната полиомиелитна ваксина не трябва да се прилагат, докато се използва Enbrel. Моля, консултирайте се с лекаря на Вашето дете, преди детето Ви да приеме някакви ваксини.

Обикновено Enbrel не трябва да се използва при деца с полиартрит или разширен олигоартрит под 2-годишна възраст или при деца с ентезит-свързан артрит или псориазисен артрит под 12-годишна възраст, или при деца с псориазис под 6-годишна възраст.

Други лекарства и Enbrel

Трябва да кажете на лекаря или фармацевта, ако Вие или детето приемате, наскоро сте приемали или е възможно да приемете други лекарства (в това число анакинра, абатацепт или сулфасалазин), включително и такива, които не са предписани от лекаря. Вие или детето не трябва да приемате Enbrel с лекарства, съдържащи активното вещество анакинра или абатацепт.

Бременност и кърмене

Enbrel трябва да се използва по време на бременност само при категорична необходимост. Трябва да се консултирате с Вашия лекар, ако забременеете, смятате, че може да сте бременна или планирате бременност.

Ако сте получили Enbrel по време на бременност, при бебето Ви може да има по-висок риск от развитие на инфекция. Допълнително в едно проучване се съобщава за поява на повече вродени дефекти, когато майката е приемала Enbrel по време на бременността, в сравнение с майките, които не са приемали Enbrel или други подобни лекарства (TNF-антагонисти), но не се съобщава за специфичен тип на вродените дефекти. В друго проучване не е установен повишен риск от вродени дефекти, когато майката е получавала Enbrel по време на бременността. Вашият лекар ще Ви помогне да решите дали ползите от лечението превишават потенциалния риск за Вашето бебе.

Говорете с Вашия лекар, ако искате да кърмите, докато получавате лечение с Enbrel. Важно е да кажете на лекарите на Вашето бебе и на другите медицински специалисти за използването на Enbrel по време на бременността и кърменето, преди на бебето да се направи каквато и да е ваксинация.

Шофиране и работа с машини

Не се очаква употребата на Enbrel да повлияе способността за шофиране и работа с машини.

Enbrel съдържа натрий

Това лекарство съдържа по-малко от 1 mmol натрий (23 mg) на дозова единица, т.е. може да се каже, че практически не съдържа натрий.

3. Как да използвате Enbrel

Винаги използвайте това лекарство точно както Ви е казал лекарят. Ако не сте сигурни в нещо, попитайте Вашия лекар или фармацевт.

Ако чувствате, че ефектът на Enbrel е твърде силен или твърде слаб, говорете с Вашия лекар или фармацевт.

Патронът за дозиращо устройство се предлага с количество на активното вещество в дозова единица от 25 mg и 50 mg.

Дозиране за възрастни пациенти (на възраст над 18 години)

Ревматоиден артрит, псориазисен артрит и аксиален спондилоартрит, включително анкилозиращ спондилит

Обичайната доза е 25 mg, прилагани два пъти седмично, или 50 mg веднъж седмично като подкожна инжекция. Въпреки това Вашият лекар може да определи друга честота, с която да се инжектира Enbrel.

Плакатен псориазис

Обичайната доза е 25 mg два пъти седмично или 50 mg веднъж седмично.

В други случаи 50 mg могат да се прилагат два пъти седмично за максимум 12 седмици, последвани от 25 mg два пъти седмично или 50 mg веднъж седмично.

Вашият лекар ще реши колко дълго трябва да приемате Enbrel и дали е необходимо повторно лечение в зависимост от Вашия отговор. Ако Enbrel няма никакъв ефект върху Вашето състояние след 12 седмици, Вашият лекар може да Ви каже да спрете да приемате това лекарство.

Употреба при деца и юноши

Подходящата доза и честота на прилагане за детето или юношата ще зависи от телесното тегло и заболяването. Вашият лекар ще определи правилната доза за детето и ще предпише Enbrel с подходящото количество на активното вещество (10 mg, 25 mg или 50 mg).

За полиартрит и разширен олигоартрит при пациенти на възраст 2 години и повече или ентезит-свързан артрит или псориазисен артрит при пациенти на възраст 12 години и повече обичайната доза е 0,4 mg Enbrel на kg телесно тегло (максимум до 25 mg), прилаган два пъти седмично или 0,8 mg Enbrel на kg телесно тегло (максимум до 50 mg), прилаган веднъж седмично.

За псориазис при пациенти на възраст от 6 години нагоре обичайната доза е 0,8 mg Enbrel на kg телесно тегло (до максимум 50 mg) и трябва да се прилага веднъж седмично. Ако Enbrel няма никакъв ефект върху състоянието на детето след 12 седмици, Вашият лекар може да Ви каже да спрете да използвате това лекарство.

Лекарят ще Ви даде подробни указания за приготвяне и измерване на подходящата доза.

Начин на приложение и път на въвеждане

Enbrel се прилага чрез инжекция под кожата (чрез подкожна инжекция).

Enbrel може да се приема със или без храна или напитки.

Подробни указания как да се инжектира Enbrel са дадени в „Указания за употреба“. Не смесвайте разтвора на Enbrel с което и да било друго лекарство.

За да си спомняте по-лесно, може да е от полза да записвате в дневник в кой ден (кои дни) от седмицата трябва да се използва Enbrel.

Ако сте използвали повече от необходимата доза Enbrel

Ако сте използвали повече от необходимата доза Enbrel (било то чрез инжектиране на твърде голяма доза еднократно или чрез твърде честото му приложение), говорете незабавно с лекар или фармацевт. Винаги съхранявайте картонената опаковка на лекарството у себе си, дори ако е празна.

Ако сте пропуснали да инжектирате Enbrel

Ако пропуснете една доза, трябва да я инжектирате колкото е възможно по-скоро, след като си спомните, освен ако следващата доза по график не е на следващия ден, в който случай трябва да прескочите пропуснатата доза. След това продължете да инжектирате лекарството на обичайния ден. Ако не си спомните до деня на следващата инжекция, не вземайте двойна доза (две дози в един и същ ден), за да компенсирате пропуснатата доза.

Ако сте спрели употребата на Enbrel

Вашите симптоми може да се появят отново след спиране.

Ако имате някакви допълнителни въпроси, свързани с употребата на това лекарство, попитайте Вашия лекар или фармацевт.

4. Възможни нежелани реакции

Както всички лекарства, това лекарство може да предизвика нежелани реакции, въпреки че не всеки ги получава.

Алергични реакции

Ако се случи нещо от следните, не инжектирайте повече Enbrel. Незабавно кажете на Вашия лекар или отидете в спешното отделение на най-близката до Вас болница:

- Затруднено преглъщане или дишане.
- Подуване на лицето, гърлото, ръцете или ходилата.
- Чувство за нервност или тревожност, сърцебиене, внезапно почервяване на кожата и/или чувство за топлина.
- Тежък обрив, сърбеж или уртикария (надигнати червени или бели участъци от кожата, които често сърбят).

Сериозните алергични реакции са редки. Въпреки това всеки от по-горните симптоми може да е показателен за алергична реакция към Enbrel, така че трябва да потърсите незабавно медицинска помощ.

Сериозни нежелани реакции

Ако забележите някое от следните, Вие или детето може да се нуждаете от спешна медицинска помощ:

- Признаци на **сериозни инфекции** като много висока температура, която може да е придружена от кашлица, задух, студени тръпки, слабост или топла, зачервена, болезнена възпалена област от кожата или ставите
- Признаци на **кръвни нарушения** като кръвоизливи, поява на синини или бледност
- Признаци на **нервни нарушения** като скованост, изтръпване, промени в зрението, болка в окото или поява на слабост в ръката или крака
- Признаци на **сърдечна недостатъчност** или **влошаваща се сърдечна недостатъчност** като умора или задух при физическо усилие, подуване на глезените, чувство за тежест в гърлото или корема, нощен задух или кашлица, синкав цвят на ноктите или устните
- **Признаци на рак:** Ракът може да засегне която и да е част от тялото, включително кожата и кръвта и възможните признаци зависят от вида и мястото на рака. Тези признаци могат да включват загуба на тегло, висока температура, подуване (със или без болка), продължителна кашлица, наличие на струпеи или подутини по кожата
- Признаци на **автоимунни реакции** (образуване на антитела, които могат да увредят нормалните тъкани в тялото) като болка, сърбеж, слабост и нарушения на дишането, мисленето, усещанията или зрението
- Признаци на лупус или лупус-подобен синдром, като промени в теглото, упорит обрив, треска, болка в ставите или мускулите или умора
- Признаци на **възпаление на кръвоносните съдове** като болка, висока температура, зачервяване или затопляне на кожата или сърбеж.

Това са редки или нечести нежелани реакции, но са сериозни заболявания (някои, от които могат рядко да са фатални). Ако тези признаци се появят, незабавно кажете на Вашия лекар, или посетете спешното отделение на най-близката до Вас болница.

Известни са следните нежеланите реакции с Enbrel, групирани в низходяща честота:

- **Много чести** (могат да засегнат повече от 1 на 10 души):
 - Инфекции (включително настинки, синусит, бронхит, инфекции на пикочните пътища и кожни инфекции); реакции на инжекционното място (включително кръвоизлив, поява на синини, зачервяване, сърбеж, болка и подуване) (те не възникват толкова често след първия месец от лечението; някои пациенти развиват реакция на инжекционното място, което е използвано наскоро); и главоболие.
- **Чести** (могат да засегнат до 1 на 10 души):

Алергични реакции, треска, обрив, сърбеж, антитела, насочени срещу нормалните тъкани (образуване на автоантитела).
- **Нечести** (могат да засегнат до 1 на 100 души):
 - Сериозни инфекции (включително пневмония, дълбоки кожни инфекции, ставни инфекции, инфекции на кръвта и инфекции на различни места); влошаване на застойна сърдечна недостатъчност; нисък брой на червените кръвни клетки, нисък брой на белите кръвни клетки, нисък брой на неутрофилите (вид бели кръвни клетки); нисък брой на тромбоцитите; рак на кожата (с изключение на меланома); локализирано подуване на кожата (ангиоедем); уртикария (надигнати червени или бели участъци от кожата, които често сърбят); възпаление на очите; псориазис (нов или влошаващ се); възпаление на кръвоносните съдове, засягащо множество органи; повишени чернодробни ензими (при пациентите, които получават и лечение с метотрексат, честотата на повишените резултати от чернодробни кръвни изследвания е „чести“); спазми и болка в корема, диария, загуба на тегло или кръв в изпражненията (признаци на проблеми с червата).
- **Редки** (могат да засегнат до 1 на 1 000 души):

Сериозни алергични реакции (включително тежко локализирано подуване на кожата и хрипове); лимфом (вид рак на кръвта); левкемия (рак, засягащ кръвта и костния мозък); меланома (вид кожен рак); комбинирано нисък брой на тромбоцитите, еритроцитите и левкоцитите; нарушения на нервната система (с тежка мускулна слабост и признаци и симптоми, подобни на тези на множествена склероза или възпаление на нервите на очите или гръбначния мозък); туберкулоза; новопоявила се застойна сърдечна недостатъчност; гърчове; лупус или лупус-подобен синдром (симптомите могат да включват упорит обрив, треска, болки в ставите и умора); кожен обрив, който може да доведе до появата на тежки мехури и белене на кожата; лихеноидни реакции (сърбящ червеникаво-лилав кожен обрив и/или нишковидни сиво-бели линии върху лигавиците); възпаление на черния дроб, причинено от собствената имунна система на организма (автоимунен хепатит; при пациентите, получаващи лечение с метотрексат, честотата е „нечести“); нарушение на имунната система, което може да засегне белите дробове, кожата и лимфните възли (саркоидоза); възпаление или разрастване на съединителна тъкан в белите дробове (при пациентите, които получават и лечение с метотрексат, честотата на възпаление или разрастване на съединителна тъкан в белите дробове е „нечести“).
- **Много редки** (могат да засегнат до 1 на 10 000 души):

Неспособност на костния мозък да произвежда основни кръвни клетки.
- **С неизвестна честота** (от наличните данни не може да бъде направена оценка):

Меркел-клетъчен карцином (вид кожен рак); сарком на Капоши (рядко срещан рак, свързан с инфекция с човешки херпесен вирус 8. Сарком на Капоши най-често се среща под формата на пурпурни изменения върху кожата); прекомерно активиране на белите кръвни клетки, свързано с възпаление (синдром на активиране на макрофагите); повторна поява на хепатит В (инфекция на черния дроб); увреждане на малките филтриращи капиляри (гломерули) в бъбреците, водещо до влошена бъбречна функция (гломерулонефрит); влошаване на заболяване, наречено дерматомиозит (възпаление и отслабване на мускулите, с придружаващ кожен обрив).

Допълнителни нежелани реакции при деца и юноши

Нежеланите реакции, наблюдавани при деца и юноши и тяхната честота са сходни с тези, описани по-горе.

Съобщаване на нежелани реакции

Ако получите някакви нежелани лекарствени реакции, уведомете Вашия лекар или фармацевт. Това включва всички възможни неописани в тази листовка нежелани реакции. Можете също да съобщите нежелани реакции директно чрез националната система за съобщаване, посочена в Приложение V. Като съобщавате нежелани реакции, можете да дадете своя принос за получаване на повече информация относно безопасността на това лекарство.

5. Как да съхранявате Enbrel

Да се съхранява на място, недостъпно за деца.

Не използвайте това лекарство след срока на годност, отбелязан върху картонената опаковка и етикета след “Годен до:” и “EXP”. Срокът на годност отговаря на последния ден от посочения месец.

Да се съхранява в хладилник (2°C – 8°C). Да не се замразява.

Съхранявайте патроните за дозиращо устройство в картонената опаковка, за да се предпазят от светлина.

След като извадите патрона за дозиращо устройство от хладилника, изчакайте приблизително 15 – 30 минути, за да може разтворът Enbrel в патрона за дозиращо устройство да достигне стайна температура. Не затопляйте по никакъв друг начин. След това се препоръчва незабавна употреба.

Патроните за дозиращо устройство може да се съхраняват при стайна температура (до 25°C) за еднократен период до 4 седмици с предпазване от светлина; след това те не трябва да се съхраняват отново в хладилник. Enbrel трябва да се изхвърли, ако не се използва в рамките на четири седмици след изваждане от хладилника. Препоръчва се да си запишете датата, на която Enbrel патрон за дозиращо устройство е изваден от хладилника и датата, след която Enbrel трябва да се изхвърли (не повече от 4 седмици след изваждане от хладилника).

Проверете разтвора в патрона за дозиращо устройство, като погледнете в прозорчето за наблюдение. Разтворът трябва да е бистър или леко опалесцентен, безцветен до бледожълт или бледокафяв и може да съдържа малки бели или почти прозрачни частици протеин. Нормално е Enbrel да изглежда така. Не използвайте разтвора, ако е с променен цвят, мътен или ако има наличие на частици, различни от гореописаните. Ако се притеснявате относно външния вид на разтвора, обърнете се към Вашия фармацевт за помощ.

Не изхвърляйте лекарствата в канализацията или в контейнера за домашни отпадъци. Попитайте Вашия фармацевт как да изхвърляте лекарствата, които вече не използвате. Тези мерки ще спомогнат за опазване на околната среда.

6. Съдържание на опаковката и допълнителна информация

Какво съдържа Enbrel

Enbrel 25 mg инжекционен разтвор в патрон за дозиращо устройство

Активно вещество в Enbrel: етанерцепт. Всеки патрон за дозиращо устройство съдържа 0,5 ml разтвор, предоставящ 25 mg етанерцепт.

Другите съставки са захароза, натриев хлорид, L-аргининов хидрохлорид, натриев хидрогенфосфат дихидрат, натриев дихидрогенфосфат дихидрат и вода за инжекции.

Как изглежда Enbrel и какво съдържа опаковката

Enbrel се доставя като инжекционен разтвор в готов за употреба патрон за дозиращо устройство. Патронът за дозиращо устройство трябва да се използва с устройството SMARTCLIC. Устройството SMARTCLIC се предоставя отделно. Разтворът е бистър до прозрачен, безцветен до бледожълт или бледакафяв.

Enbrel 25 mg инжекционен разтвор в патрон за дозиращо устройство

Картонените опаковки съдържат 4, 8 или 24 патрона за дозиращо устройство с 8, 16 или 48 тампона, напоени със спирт. Не всички видове опаковки могат да бъдат пуснати на пазара.

Притежател на разрешението за употреба

Pfizer Europe MA EEIG
Boulevard de la Plaine 17
1050 Bruxelles
Белгия

Производител

Pfizer Manufacturing Belgium NV
Rijksweg 12,
2870 Puurs-Sint-Amands
Белгия

За допълнителна информация относно това лекарство, моля, свържете се с локалния представител на притежателя на разрешението за употреба.

België/Belgique/Belgien
Luxembourg/Luxemburg
Pfizer NV/SA
Tél/Tel: +32 (0)2 554 62 11

Κύπρος
PFIZER ΕΛΛΑΣ Α.Ε. (CYPRUS BRANCH)
Τηλ: +357 22 817690

Česká Republika
Pfizer, spol. s r.o.
Tel: +420-283-004-111

Magyarország
Pfizer Kft.
Tel: +36 1 488 3700

Danmark
Pfizer ApS
Tlf: +45 44 201 100

Malta
Vivian Corporation Ltd.
Tel: +35621 344610

Deutschland
Pfizer Pharma GmbH
Tel: +49 (0)30 550055-51000

Nederland
Pfizer bv
Tel: +31 (0)800 63 34 636

България
Пфайзер Люксембург САРЛ,
Клон България
Тел: +359 2 970 4333

Norge
Pfizer AS
Tlf: +47 67 52 61 00

Eesti

Pfizer Luxembourg SARL Eesti filiaal
Tel: +372 666 7500

Ελλάδα

PFIZER ΕΛΛΑΣ Α.Ε.
Τηλ.: +30 210 67 85 800

España

Pfizer, S.L.
Télf: +34 91 490 99 00

France

Pfizer
Tél +33 (0)1 58 07 34 40

Hrvatska

Pfizer Croatia d.o.o.
Tel: +385 1 3908 777

Ireland

Pfizer Healthcare Ireland
Tel: +1800 633 363 (toll free)
Tel: +44 (0)1304 616161

Ísland

Icepharma hf.
Tel: +354 540 8000

Italia

Pfizer S.r.l.
Tel: +39 06 33 18 21

Latvija

Pfizer Luxembourg SARL filiāle Latvijā
Tel. +371 67035775

Lietuva

Pfizer Luxembourg SARL filialas Lietuvoje
Tel. +3705 2514000

Österreich

Pfizer Corporation Austria Ges.m.b.H.
Tel: +43 (0)1 521 15-0

Polska

Pfizer Polska Sp. z o.o.
Tel.: +48 22 335 61 00

Portugal

Laboratórios Pfizer, Lda.
Tel: (+351) 21 423 55 00

România

Pfizer Romania S.R.L
Tel: +40 (0) 21 207 28 00

Slovenija

Pfizer Luxembourg SARL, *Pfizer, podružnica za svetovanje s področja farmacevtske dejavnosti*, Ljubljana
Tel: +386 (0)1 52 11 400

Slovenská Republika

Pfizer Luxembourg SARL, organizačná zložka
Tel: +421 2 3355 5500

Suomi/Finland

Pfizer Oy
Puh/Tel: +358 (0)9 430 040

Sverige

Pfizer AB
Tel: +46 (0)8 550 520 00

United Kingdom (Northern Ireland)

Pfizer Limited
Tel: +44 (0)1304 616161

Дата на последно преразглеждане на листовката

Подробна информация за това лекарство е предоставена на уебсайта на Европейската агенция по лекарствата: <http://www.ema.europa.eu>

Указания за употреба
Enbrel
(етанерцепт)
25 mg/0,5 ml
Само за подкожна инжекция

Важна информация

- Запазете тези инструкции за употреба. В тях е описано подробно как да се приготви и направи инжекцията.
- Използвайте Enbrel само след като сте прочели и разбрали тези указания за употреба.
- Използвайте Enbrel само след като сте получили обучение от Вашия медицински специалист.
- Патронът за дозиращо устройство съдържа единична доза Enbrel и трябва да се използва само с устройството SMARTCLIC.
- Патронът за дозиращо устройство и устройството SMARTCLIC ще бъдат наричани „патрона“ и „устройството“ в тези указания за употреба.
- Ако това е първият път, когато използвате устройството, се уверете, че спазвате указанията за настройване в отделното ръководство за потребителя. Няма да можете да използвате Вашето устройство, докато не завършите настройването.
- **Не** се опитвайте да използвате патроните с никакво друго устройство.
- **Не** споделяйте патроните или устройството с друго лице.
- **Не** разклащайте патрона или устройството, съдържащо патрон.
- **Не** използвайте повторно патрона, ако капачката на иглата е отстранена.
- Избягвайте разливи на течност върху патрона или устройството. Никога не изплаквайте и не поставяйте патроните или устройството под вода.
- Вижте допълнителното ръководство за потребителя на устройството за достъп до менютата, използването на патрон за обучение, разширената употреба и съобщенията за грешки при отстраняване на проблеми.

Съхранение

- Съхранявайте патроните в хладилник при температура между 2 °C до 8 °C. **Не** замразявайте патроните. **Не** съхранявайте патроните в устройството.
- Съхранявайте патроните в оригиналната картонена опаковка до употреба, за да се предпазят от директна слънчева светлина.
- Можете да съхранявате патроните при стайна температура до 25 °C за период до 4 седмици. **Не** ги връщайте в хладилника, след като са достигнали стайна температура.
- Съхранявайте патроните и устройството на място, недостъпно за деца и юноши.
- Вижте ръководството за потребителя на устройството за това как да съхранявате и почиствате устройството.

Необходими консумативи

- **Поставете** следните консумативи на чиста, равна повърхност:
 - Enbrel картонена опаковка, съдържаща патрони
 - устройството SMARTCLIC
 - тампони, напоени със спирт
 - чисти памучни или марлени тампони (не са включени)
 - подходящ контейнер за остри предмети (не е включен).
- **Не** използвайте, ако картонената опаковка е изпускана или повредена.
Забележка: Ако не разполагате с всичко необходимо, попитайте Вашия медицински специалист.

Устройството:

За повече информация вижте ръководството за потребителя.

Горна част на устройството



LCD дисплей

Бутон за инжектиране:

- Включете устройството
- Започнете инжектиране
- Изберете опция от менюто

Нагоре/надолу в меню

Отказ/изваждане:

- Натиснете за 1 секунда за изваждане на патрона
- Отказ на избор от менюто

Долна част на устройството – край за инжектиране

- Вратичка на патрона
- Синя стрелка, посочваща точката на инжектиране
- Сензор за кожа

Патронът:



Стъпки за подготовка



- **Извадете** 1 патрон от поставката с гнезда, която е вътре в картонената опаковка.
- **Поставете** картонената опаковка и поставката с гнезда с неизползваните патрони обратно в хладилника.
- **Измийте** и подсушете ръцете си.
- За по-малко дискомфорт при инжектиране оставете патрона на стайна температура за приблизително **15 – 30 минути** далече от пряка слънчева светлина.
Не използвайте други методи за затопляне на патрона.



- **Проверете** датата на изтичане на срока на годност и дозата на лекарството, отпечатани върху етикета. **Не** използвайте, ако датата на изтичане на срока на годност е минала или ако дозата на лекарството не е тази, която Ви е предписана.
- **Проверете** патрона, **не го използвайте**, ако:
 - е бил изпуснат дори ако не изглежда повреден
 - е повреден
 - капачката на иглата е разхлабена
 - е бил замразен или изложен на топлина
 - е бил на стайна температура за повече от 4 седмици
 - е бил върнат в хладилника след достигане на стайна температура.
- **Не** отстранявайте капачката на иглата, докато не бъдете инструктирани да направите това.



- **Проверете** лекарството през прозорчето за наблюдение; лекарството трябва да е бистро до леко опалесцентно, безцветно до бледожълто или бледокафяво и може да съдържа малки бели или почти прозрачни частици протеин; това е нормално.
- **Не** използвайте лекарството, ако е с променен цвят, ако е мътно или ако има наличие на частици, различни от гореописаните.
- **Не** разклащайте патрона.
Забележка: Ако имате някакви въпроси за Вашето лекарство, се свържете с Вашия медицински специалист.



- **Винаги избирайте** област на корема, горната част на бедрата или външната област на горната част на ръцете (само от полагащото грижи лице).
- **Изберете** място на инжектиране, което е на поне 3 cm от мястото на последната инжекция и на поне 5 cm от пъпа.
- **Не** поставяйте инжекцията в области, които са в близост с кости, или такива, където кожата е разранена, със синини, зачервена, болезнена (чувствителна) или втвърдена. Избягвайте инжектиране в области с белези или стрии.
- **Не** инжектирайте през дрехите.
Забележка: Ако имате псориазис, **не** инжектирайте директно в надигнати, удебелени, зачервени или люспести участъци или лезии по кожата.
- **Почистете** мястото на инжектиране с предоставените тампони, напоени със спирт, и оставете да изсъхне.



- **Почистете** края за инжектиране на устройството с отделната предоставена кърпичка, напоена със спирт.
- **Оставете** края за инжектиране да изсъхне, преди да поставите инжекцията.

Стъпки за инжектиране



- **Натиснете** патрона силно **направо** през вратичката за патрон, без да завъртате, докато вече не можете да натиснете повече. Устройството ще се включи, ако патронът е въведен правилно.
- **Проверете** дали на дисплея се показва 25 mg и датата на срока на годност не е минала.
Забележка: Устройството ще се изключи след 90 секунди, ако не бъде използвано. Натиснете и задръжте бутона за инжектиране, за да включите отново устройството.



- **Отстранете** капачката на иглата, като я изтеглите силно надолу.
 - **Изхвърлете** капачката на иглата в подходящ контейнер за остри предмети.
 - **Инжектирайте** възможно най-скоро след сваляне на капачката на иглата.
 - **Не** поставяйте обратно капачката на иглата.
- Внимание:** Не поставяйте пръстите си в устройството след отстраняване на капачката на иглата, за да се избегне нараняване от иглата.
- Забележка:** За да отмените инжектирането и да извадите патрона, натиснете бутона за отказ/изваждане (X) за 1 секунда.



- **Поставете** устройството със **синята стрелка**, насочена под ъгъл от 90 градуса към мястото на инжектиране.
 - **Уверете се, че** виждате дисплея на устройството.
 - **Не** захващайте кожата около мястото на инжектиране.
- Внимание:** Ако изпуснете устройството с въведен патрон, извадете и изхвърлете патрона.
- Вижте страницата за отстраняване на проблеми в ръководството за потребителя на устройството.



- **Натиснете и задръжте** бутона за инжектиране, за да започнете инжектирането, когато видите указание на дисплея.
Забележка: Можете да отпуснете бутона за инжектиране след започване на инжектирането.



- **Задръжте** устройството върху кожата и изчакайте, докато се инжектира лекарството.
- **Гледайте** дисплея на устройството.
- **Не** местете, не накланяйте и не отстранявайте устройството от кожата, докато не видите указание на дисплея.
Забележка: Ако отстраните устройството, преди да видите указание, **недейте да** го поставяте обратно на мястото на инжектиране или да инжектирате друга доза. Свържете се с Вашия медицински специалист за съвет.



- **Повдигнете и задръжте** устройството далече от кожата. На дисплея ще се види, че Вашата инжекция е завършена.
- **Изчакайте.** Патронът ще бъде частично изваден от долната част на устройството. Това може да отнеме до 10 секунди.
Не покривайте долната част на устройството през това време.
Не поставяйте пръстите си вътре в устройството, тъй като през това време иглата ще е открита.
- Ако забележите капка кръв, притиснете памучен или марлен тампон върху мястото на инжектиране, докато кървенето спре. **Не** разтърквайте.



- **Изтеглете** директно патрона, след като е частично изваден от устройството.
- **Проверете** дали патронът не съдържа лекарство; сивата лента трябва да се вижда в прозорчето за наблюдение. Ако патронът не е изпразнен, възможно е да не сте получили пълната доза. Свържете се с Вашия медицински специалист за съвет.
- **Не** използвайте повторно патрона и не го поставяйте обратно в устройството.
- **Изхвърлете** използвания патрон незабавно в подходящ контейнер за остри предмети съгласно указанията на Вашия лекар или фармацевт и съобразно националното законодателство във връзка със здравеопазването и безопасното изхвърляне на отпадъците.

--Край на указанията за употреба--

Листовка: информация за потребителя

Enbrel 50 mg инжекционен разтвор в патрон за дозиращо устройство етанерцепт (etanercept)

Прочетете внимателно цялата листовка, преди да започнете да прилагате това лекарство, тъй като тя съдържа важна за Вас информация.

- Запазете тази листовка. Може да се наложи да я прочетете отново.
- Вашият лекар ще Ви даде и карта на пациента, съдържаща важна информация за безопасност, която трябва да знаете преди и по време на лечението с Enbrel.
- Ако имате някакви допълнителни въпроси, попитайте Вашия лекар, фармацевт или медицинска сестра.
- Това лекарство е предписано лично на Вас или на детето, за което се грижите. Не го преотстъпвайте на други хора. То може да им навреди, независимо че признаците на тяхното заболяване са същите като Вашите или като на детето, за което се грижите.
- Ако получите някакви нежелани реакции, уведомете Вашия лекар или фармацевт. Това включва всички възможни неописани в тази листовка нежелани реакции. Вижте точка 4.

Какво съдържа тази листовка

Информацията в тази листовка е организирана в следните 6 точки:

1. Какво представлява Enbrel и за какво се използва
2. Какво трябва да знаете, преди да използвате Enbrel
3. Как да използвате Enbrel
4. Възможни нежелани реакции
5. Как да съхранявате Enbrel
6. Съдържание на опаковката и допълнителна информация (вижте „Указания за употреба“)

1. Какво представлява Enbrel и за какво се използва

Enbrel е лекарство, което е съставено от два човешки белтъка. Той блокира активността на друг белтък в организма, който причинява възпаление. Enbrel действа чрез ограничаване на възпалението, свързано с определени заболявания.

При възрастни (над 18 години) Enbrel може да се използва при умерен или тежък **ревматоиден артрит**, **псориатичен артрит**, тежък **аксиален спондилоартрит**, включително **анкилозиращ спондилит**, и умерен или тежък **псориазис** – във всеки случай обикновено когато другите широко използвани лечения не са дали достатъчно добър резултат или не са подходящи за Вас.

При ревматоиден артрит Enbrel обикновено се използва в комбинация с метотрексат, въпреки че може да се използва и самостоятелно, ако лечението с метотрексат е неподходящо за Вас. Независимо дали се използва самостоятелно, или в комбинация с метотрексат, Enbrel може да забави увреждането на Вашите стави, причинено от ревматоидния артрит, и да подобри способността Ви да извършвате нормални ежедневни дейности.

При пациенти с псориатичен артрит със засягане на множество стави Enbrel може да подобри способността Ви да извършвате обичайни ежедневни дейности. При пациенти с множество симетрични болезнени или отекли стави (напр. ръце, китки и ходила) Enbrel може да забави структурното увреждане на тези стави, причинено от болестта.

Enbrel се предписва също за лечение на следните заболявания при деца и юноши:

- За следните типове ювенилен идиопатичен артрит, когато лечението с метотрексат не е дало достатъчно добър резултат или не е подходящо за тях:
 - Полиартрит (с положителен или отрицателен ревматоиден фактор) и разширен олигоартрит при пациенти на възраст 2 години и повече
 - Псориатичен артрит при пациенти на възраст 12 години и повече
- За ентезит-свързан артрит при пациенти на възраст 12 години и повече, когато другите широко използвани лечения не са дали достатъчно добър резултат или не са подходящи за тях
- Тежък псориазис при пациенти на възраст 6 години и повече, които са имали недостатъчен отговор на (или не са в състояние да приемат) фототерапия и друга системна терапия.

2. Какво трябва да знаете, преди да използвате Enbrel

Не използвайте Enbrel

- ако Вие или детето, за което се грижите, сте алергични към етанерцепт или към някоя от останалите съставки на Enbrel (изброени в точка 6). Ако Вие или детето получите алергични реакции като стягане в гърдите, хрипове, замаяност или обрив, не инжектирайте повече Enbrel и незабавно се свържете с Вашия лекар.
- ако Вие или детето имате или сте в риск от развитие на сериозна инфекция на кръвта, наречена сепсис. Ако не сте сигурни, моля, свържете се с Вашия лекар.
- ако Вие или детето имате някакъв вид инфекция. Ако не сте сигурни, моля, говорете с Вашия лекар.

Предупреждения и предпазни мерки

Говорете с Вашия лекар, преди да приемете Enbrel.

- **Алергични реакции:** Ако Вие или детето получите алергични реакции като стягане в гърдите, хрипове, замаяност или обрив, не инжектирайте повече Enbrel и незабавно се свържете с Вашия лекар.
- **Инфекции/хирургични намеси:** Ако Вие или детето развиете нова инфекция или ще имате някаква голяма хирургична намеса, Вашият лекар може да поиска да проследи лечението с Enbrel.
- **Инфекции/диабет:** Кажете на Вашия лекар, ако Вие или детето имате анамнеза за повтарящи се инфекции или страдате от диабет или други състояния, които повишават риска от инфекция.
- **Инфекции/проследяване:** Кажете на Вашия лекар за всяко предстоящо пътуване извън Европейския регион. Ако Вие или детето развиете симптоми на инфекция като температура, студени тръпки или кашлица, незабавно уведомете Вашия лекар. Вашият лекар може да реши да продължи да проследява Вас или детето за наличие на инфекции, след като Вие или детето прекратите употребата на Enbrel.
- **Туберкулоза:** Тъй като при пациенти, лекувани с Enbrel, се съобщава за случаи на туберкулоза, Вашият лекар ще провери за признаци и симптоми на туберкулоза, преди да предприеме Enbrel. Това може да включва обстойна анамнеза, рентгенография на гръдния кош и туберкулинов тест. Провеждането на тези изследвания трябва да се запише в картата на пациента. Много е важно да кажете на Вашия лекар, ако Вие или детето някога сте имали туберкулоза, или ако сте били в близък контакт с някой, който е имал туберкулоза. Ако по време на лечението или след него се появят симптоми на туберкулоза (например продължителна кашлица, загуба на тегло, отпуснатост, лека треска), или някаква друга инфекция, незабавно кажете на Вашия лекар.

- **Хепатит В:** Кажете на Вашия лекар, ако Вие или детето имате или някога сте имали хепатит В. Вашият лекар трябва да Ви изследва за наличие на инфекция с хепатит В, преди Вие или детето да започнете лечение с Enbrel. Лечението с Enbrel може да доведе до повторно активиране на хепатит В при пациенти, които вече са били инфектирани с вируса на хепатит В. Ако това се случи, трябва да спрете да използвате Enbrel.
- **Хепатит С:** Кажете на Вашия лекар, ако Вие или детето имате хепатит С. Вашият лекар може да пожелае да проследи лечението с Enbrel, в случай че инфекцията се задълбочи.
- **Нарушения на кръвта:** Незабавно потърсете медицински съвет, ако Вие или детето имате признаци или симптоми като постоянно висока температура, възпалено гърло, поява на синини, кръвоизлив или бледност. Такива симптоми могат да насочат към съществуване на потенциално животозастрашаващи нарушения на кръвта, които могат да налагат спиране на Enbrel.
- **Нарушения на нервната система и окото:** Кажете на Вашия лекар, ако Вие или детето имате множествена склероза, неврит на очния нерв (възпаление на нервите на окото) или трансверзален миелит (възпаление на гръбначния мозък). Вашият лекар ще определи дали Enbrel е подходящо лечение.
- **Застойна сърдечна недостатъчност:** Кажете на Вашия лекар, ако Вие или детето имате анамнеза за застойна сърдечна недостатъчност, тъй като Enbrel трябва се използва с повишено внимание при тези обстоятелства.
- **Рак:** Кажете на Вашия лекар, ако имате или някога сте имали лимфом (вид рак на кръвта) или някакъв друг рак, преди да Ви бъде приложен Enbrel. Пациенти с тежък ревматоиден артрит, които отдавна страдат от това заболяване, може да са с по-висок от средния риск за развитие на лимфом. Деца и възрастни, приемащи Enbrel, могат да имат повишен риск от развитие на лимфом или друг вид рак. Някои деца и пациенти в юношеска възраст, които са получили Enbrel или други лекарства, действащи по същия начин както Enbrel, са развили различни видове рак, включително необичайни видове, които понякога водят до смърт. Някои пациенти, получаващи Enbrel, са развили рак на кожата. Уведомете Вашия лекар, ако Вие или детето получите някаква промяна във вида на кожата или израстъци по кожата.
- **Варицела:** Кажете на Вашия лекар, ако Вие или детето сте изложени на варицела, докато използвате Enbrel. Вашият лекар ще определи дали е подходящо превантивно лечение за варицела.
- **Латекс:** Предпазителят на иглата е направен от латекс (сух естествен каучук). Свържете се с Вашия лекар, преди да използвате Enbrel, ако този, който работи с предпазителя на иглата, или този, на когото ще се прилага Enbrel, имат известна или възможна свръхчувствителност (алергия) към латекс.
- **Злоупотреба с алкохол:** Enbrel не трябва да се използва за лечение на хепатит, свързан със злоупотреба с алкохол. Моля, уведомете Вашия лекар, ако Вие или детето, за което се грижите, имате анамнеза за злоупотреба с алкохол.
- **Грануломатоза на Вегенер:** Enbrel не се препоръчва за лечение на грануломатоза на Вегенер, рядко възпалително заболяване. Ако Вие или детето, за което се грижите, имате грануломатоза на Вегенер, говорете с Вашия лекар.
- **Противодиабетни лекарства:** Кажете на Вашия лекар, ако Вие или детето имате диабет или приемате лекарства за лечение на диабет. Вашият лекар може да реши дали Вие или детето имате нужда от по-малко противодиабетни лекарства, докато приемате Enbrel.

Деца и юноши

Ваксинации: Ако е възможно, при децата трябва да са проведени всички ваксинации, преди да използват Enbrel. Някои ваксини като пероралната полиомиелитна ваксина не трябва да се прилагат, докато се използва Enbrel. Моля, консултирайте се с лекаря на Вашето дете, преди детето Ви да приемате някакви ваксини.

Обикновено Enbrel не трябва да се използва при деца с полиартрит или разширен олигоартрит под 2-годишна възраст или при деца с ентезит-свързан артрит или псориаатичен артрит под 12-годишна възраст, или при деца с псориазис под 6-годишна възраст.

Други лекарства и Enbrel

Трябва да кажете на лекаря или фармацевта, ако Вие или детето приемате, наскоро сте приемали или е възможно да приемете други лекарства (в това число анакинра, абатацепт или сулфасалазин), включително и такива, които не са предписани от лекаря. Вие или детето не трябва да приемате Enbrel с лекарства, съдържащи активното вещество анакинра или абатацепт.

Бременност и кърмене

Enbrel трябва да се използва по време на бременност само при категорична необходимост. Трябва да се консултирате с Вашия лекар, ако забременеете, смятате, че може да сте бременна или планирате бременност.

Ако сте получили Enbrel по време на бременност, при бебето Ви може да има по-висок риск от развитие на инфекция. Допълнително в едно проучване се съобщава за поява на повече вродени дефекти, когато майката е приемала Enbrel по време на бременността, в сравнение с майките, които не са приемали Enbrel или други подобни лекарства (TNF-антагонисти), но не се съобщава за специфичен тип на вродените дефекти. В друго проучване не е установен повишен риск от вродени дефекти, когато майката е получавала Enbrel по време на бременността. Вашият лекар ще Ви помогне да решите дали ползите от лечението превишават потенциалния риск за Вашето бебе.

Говорете с Вашия лекар, ако искате да кърмите, докато получавате лечение с Enbrel. Важно е да кажете на лекарите на Вашето бебе и на другите медицински специалисти за използването на Enbrel по време на бременността и кърменето, преди на бебето да се направи каквато и да е ваксинация.

Шофиране и работа с машини

Не се очаква употребата на Enbrel да повлияе способността за шофиране и работа с машини.

Enbrel съдържа натрий

Това лекарство съдържа по-малко от 1 mmol натрий (23 mg) на дозова единица, т.е. може да се каже, че практически не съдържа натрий.

3. Как да използвате Enbrel

Винаги използвайте това лекарство точно както Ви е казал лекарят. Ако не сте сигурни в нещо, попитайте Вашия лекар или фармацевт.

Ако чувствате, че ефектът на Enbrel е твърде силен или твърде слаб, говорете с Вашия лекар или фармацевт.

Патронът за дозиращо устройство се предлага с количество на активното вещество в дозова единица от 25 mg и 50 mg.

Дозирание за възрастни пациенти (на възраст над 18 години)

Ревматоиден артрит, псориаатичен артрит и аксиален спондилоартрит, включително анкилозиращ спондилит

Обичайната доза е 25 mg, прилагани два пъти седмично, или 50 mg веднъж седмично като подкожна инжекция. Въпреки това Вашият лекар може да определи друга честота, с която да се инжектира Enbrel.

Плакатен псориазис

Обичайната доза е 25 mg два пъти седмично или 50 mg веднъж седмично.

В други случаи 50 mg могат да се прилагат два пъти седмично за максимум 12 седмици, последвани от 25 mg два пъти седмично или 50 mg веднъж седмично.

Вашият лекар ще реши колко дълго трябва да приемате Enbrel и дали е необходимо повторно лечение в зависимост от Вашия отговор. Ако Enbrel няма никакъв ефект върху Вашето състояние след 12 седмици, Вашият лекар може да Ви каже да спрете да приемате това лекарство.

Употреба при деца и юноши

Подходящата доза и честота на прилагане за детето или юношата ще зависи от телесното тегло и заболяването. Вашият лекар ще определи правилната доза за детето и ще предпише Enbrel с подходящото количество на активното вещество (10 mg, 25 mg или 50 mg).

За полиартрит и разширен олигоартрит при пациенти на възраст 2 години и повече или ентезит-свързан артрит или псориазисен артрит при пациенти на възраст 12 години и повече обичайната доза е 0,4 mg Enbrel на kg телесно тегло (максимум до 25 mg), прилаган два пъти седмично или 0,8 mg Enbrel на kg телесно тегло (максимум до 50 mg), прилаган веднъж седмично.

За псориазис при пациенти на възраст от 6 години нагоре обичайната доза е 0,8 mg Enbrel на kg телесно тегло (до максимум 50 mg) и трябва да се прилага веднъж седмично. Ако Enbrel няма никакъв ефект върху състоянието на детето след 12 седмици, Вашият лекар може да Ви каже да спрете да използвате това лекарство.

Лекарят ще Ви даде подробни указания за приготвяне и измерване на подходящата доза.

Начин на приложение и път на въвеждане

Enbrel се прилага чрез инжекция под кожата (чрез подкожна инжекция).

Enbrel може да се приема със или без храна или напитки.

Подробни указания как да се инжектира Enbrel са дадени в „Указания за употреба“. Не смесвайте разтвора на Enbrel с което и да било друго лекарство.

За да си спомняте по-лесно, може да е от полза да записвате в дневник в кой ден (кои дни) от седмицата трябва да се използва Enbrel.

Ако сте използвали повече от необходимата доза Enbrel

Ако сте използвали повече от необходимата доза Enbrel (било то чрез инжектиране на твърде голяма доза еднократно или чрез твърде честото му приложение), говорете незабавно с лекар или фармацевт. Винаги съхранявайте картонената опаковка на лекарството у себе си, дори ако е празна.

Ако сте пропуснали да инжектирате Enbrel

Ако пропуснете една доза, трябва да я инжектирате колкото е възможно по-скоро, след като си спомните, освен ако следващата доза по график не е на следващия ден, в който случай трябва да прескочите пропуснатата доза. След това продължете да инжектирате лекарството на обичайния

ден. Ако не си спомните до деня на следващата инжекция, не вземайте двойна доза (две дози в един и същ ден), за да компенсирате пропуснатата доза.

Ако сте спрели употребата на Enbrel

Вашите симптоми може да се появят отново след спиране.

Ако имате някакви допълнителни въпроси, свързани с употребата на това лекарство, попитайте Вашия лекар или фармацевт.

4. Възможни нежелани реакции

Както всички лекарства, това лекарство може да предизвика нежелани реакции, въпреки че не всеки ги получава.

Алергични реакции

Ако се случи нещо от следните, не инжектирайте повече Enbrel. Незабавно кажете на Вашия лекар или отидете в спешното отделение на най-близката до Вас болница:

- Затруднено преглъщане или дишане.
- Подуване на лицето, гърлото, ръцете или ходилата.
- Чувство за нервност или тревожност, сърцебиене, внезапно почервяване на кожата и/или чувство за топлина.
- Тежък обрив, сърбеж или уртикария (надигнати червени или бели участъци от кожата, които често сърбят).

Сериозните алергични реакции са редки. Въпреки това всеки от по-горните симптоми може да е показателен за алергична реакция към Enbrel, така че трябва да потърсите незабавно медицинска помощ.

Сериозни нежелани реакции

Ако забележите някое от следните, Вие или детето може да се нуждаете от спешна медицинска помощ:

- Признаци на **сериозни инфекции** като много висока температура, която може да е придружена от кашлица, задух, студени тръпки, слабост или топла, зачервена, болезнена възпалена област от кожата или ставите
- Признаци на **кръвни нарушения** като кръвоизливи, поява на синини или бледност
- Признаци на **нервни нарушения** като скованост, изтръпване, промени в зрението, болка в окото или поява на слабост в ръката или крака
- Признаци на **сърдечна недостатъчност** или **влошаваща се сърдечна недостатъчност** като умора или задух при физическо усилие, подуване на глезените, чувство за тежест в гърлото или корема, нощен задух или кашлица, синкав цвят на ноктите или устните
- **Признаци на рак:** Ракът може да засегне която и да е част от тялото, включително кожата и кръвта и възможните признаци зависят от вида и мястото на рака. Тези признаци могат да включват загуба на тегло, висока температура, подуване (със или без болка), продължителна кашлица, наличие на струпеи или подутини по кожата
- Признаци на **автоимунни реакции** (образуване на антитела, които могат да увредят нормалните тъкани в тялото) като болка, сърбеж, слабост и нарушения на дишането, мисленето, усещанията или зрението
- Признаци на лупус или лупус-подобен синдром, като промени в теглото, упорит обрив, треска, болка в ставите или мускулите или умора

- Признаци на **възпаление на кръвоносните съдове** като болка, висока температура, зачервяване или затопляне на кожата или сърбеж.

Това са редки или нечести нежелани реакции, но са сериозни заболявания (някои, от които могат рядко да са фатални). Ако тези признаци се появят, незабавно кажете на Вашия лекар, или посетете спешното отделение на най-близката до Вас болница.

Известни са следните нежеланите реакции с Enbrel, групирани в низходяща честота:

- **Много чести** (могат да засегнат повече от 1 на 10 души):
Инфекции (включително настинки, синусит, бронхит, инфекции на пикочните пътища и кожни инфекции); реакции на инжекционното място (включително кръвоизлив, поява на синини, зачервяване, сърбеж, болка и подуване) (те не възникват толкова често след първия месец от лечението; някои пациенти развиват реакция на инжекционното място, което е използвано наскоро); и главоболие.
- **Чести** (могат да засегнат до 1 на 10 души):
Алергични реакции, треска, обрив, сърбеж, антитела, насочени срещу нормалните тъкани (образуване на автоантитела).
- **Нечести** (могат да засегнат до 1 на 100 души):
Сериозни инфекции (включително пневмония, дълбоки кожни инфекции, ставни инфекции, инфекции на кръвта и инфекции на различни места); влошаване на застойна сърдечна недостатъчност; нисък брой на червените кръвни клетки, нисък брой на белите кръвни клетки, нисък брой на неутрофилите (вид бели кръвни клетки); нисък брой на тромбоцитите; рак на кожата (с изключение на меланома); локализирано подуване на кожата (ангиоедем); уртикария (надигнати червени или бели участъци от кожата, които често сърбят); възпаление на очите; псориазис (нов или влошаващ се); възпаление на кръвоносните съдове, засягащо множество органи; повишени чернодробни ензими (при пациентите, които получават и лечение с метотрексат, честотата на повишените резултати от чернодробни кръвни изследвания е „чести“); спазми и болка в корема, диария, загуба на телло или кръв в изпражненията (признаци на проблеми с червата).
- **Редки** (могат да засегнат до 1 на 1 000 души):
Сериозни алергични реакции (включително тежко локализирано подуване на кожата и хрипове); лимфом (вид рак на кръвта); левкемия (рак, засягащ кръвта и костния мозък); меланома (вид кожен рак); комбинирано нисък брой на тромбоцитите, еритроцитите и левкоцитите; нарушения на нервната система (с тежка мускулна слабост и признаци и симптоми, подобни на тези на множествена склероза или възпаление на нервите на очите или гръбначния мозък); туберкулоза; новопоявила се застойна сърдечна недостатъчност; гърчове; лупус или лупус-подобен синдром (симптомите могат да включват упорит обрив, треска, болки в ставите и умора); кожен обрив, който може да доведе до появата на тежки мехури и белене на кожата; лихеноидни реакции (сърбящ червеникаво-лилав кожен обрив и/или нишковидни сиво-бели линии върху лигавиците); възпаление на черния дроб, причинено от собствената имунна система на организма (автоимунен хепатит; при пациентите, получаващи лечение с метотрексат, честотата е „нечести“); нарушение на имунната система, което може да засегне белите дробове, кожата и лимфните възли (саркоидоза); възпаление или разрастване на съединителна тъкан в белите дробове (при пациентите, които получават и лечение с метотрексат, честотата на възпаление или разрастване на съединителна тъкан в белите дробове е „нечести“).
- **Много редки** (могат да засегнат до 1 на 10 000 души): Неспособност на костния мозък да произвежда основни кръвни клетки.
- **С неизвестна честота** (от наличните данни не може да бъде направена оценка): Меркел-клетъчен карцином (вид кожен рак); сарком на Капоши (рядко срещан рак, свързан с инфекция с човешки херпесен вирус 8. Сарком на Капоши най-често се среща под формата

на пурпурни изменения върху кожата); прекомерно активиране на белите кръвни клетки, свързано с възпаление (синдром на активиране на макрофагите); повторна поява на хепатит В (инфекция на черния дроб); увреждане на малките филтриращи капиляри (гломерули) в бъбреците, водещо до влошена бъбречна функция (гломерулонефрит); влошаване на заболяване, наречено дерматомиозит (възпаление и отслабване на мускулите, с придружаващ кожен обрив).

Допълнителни нежелани реакции при деца и юноши

Нежеланите реакции, наблюдавани при деца и юноши и тяхната честота са сходни с тези, описани по-горе.

Съобщаване на нежелани реакции

Ако получите някакви нежелани лекарствени реакции, уведомете Вашия лекар или фармацевт. Това включва всички възможни неописани в тази листовка нежелани реакции. Можете също да съобщите нежелани реакции директно чрез националната система за съобщаване, посочена в [Приложение V](#). Като съобщавате нежелани реакции, можете да дадете своя принос за получаване на повече информация относно безопасността на това лекарство.

5. Как да съхранявате Enbrel

Да се съхранява на място, недостъпно за деца.

Не използвайте това лекарство след срока на годност, отбелязан върху картонената опаковка и етикета след „Годен до:“ и „EXP“. Срокът на годност отговаря на последния ден от посочения месец.

Да се съхранява в хладилник (2°C – 8°C). Да не се замразява.

Съхранявайте патроните за дозиращо устройство в картонената опаковка, за да се предпазят от светлина.

След като извадите патрона за дозиращо устройство от хладилника, изчакайте приблизително 15 – 30 минути, за да може разтворът Enbrel в патрона за дозиращо устройство да достигне стайна температура. Не затопляйте по никакъв друг начин. След това се препоръчва незабавна употреба.

Патроните за дозиращо устройство може да се съхраняват при стайна температура (до 25°C) за еднократен период до 4 седмици с предпазване от светлина; след това те не трябва да се съхраняват отново в хладилник. Enbrel трябва да се изхвърли, ако не се използва в рамките на четири седмици след изваждане от хладилника. Препоръчва се да си запишете датата, на която Enbrel патрон за дозиращо устройство е изваден от хладилника и датата, след която Enbrel трябва да се изхвърли (не повече от 4 седмици след след изваждане от хладилника).

Проверете разтвора в патрона за дозиращо устройство, като погледнете в прозорчето за наблюдение. Разтворът трябва да е бистър или леко опалесцентен, безцветен до бледожълт или бледокафяв и може да съдържа малки бели или почти прозрачни частици протеин. Нормално е Enbrel да изглежда така. Не използвайте разтвора, ако е с променен цвят, мътен или ако има наличие на частици, различни от гореописаните. Ако се притеснявате относно външния вид на разтвора, обърнете се към Вашия фармацевт за помощ.

Не изхвърляйте лекарствата в канализацията или в контейнера за домашни отпадъци. Попитайте Вашия фармацевт как да изхвърляте лекарствата, които вече не използвате. Тези мерки ще спомогнат за опазване на околната среда.

6. Съдържание на опаковката и допълнителна информация

Какво съдържа Enbrel

Enbrel 50 mg инжекционен разтвор в патрон за дозиращо устройство

Активно вещество в Enbrel: етанерцепт. Всеки патрон за дозиращо устройство съдържа 1,0 ml разтвор, предоставящ 50 mg етанерцепт.

Другите съставки са захароза, натриев хлорид, L-аргининов хидрохлорид, натриев хидрогенфосфат дихидрат, натриев дихидрогенфосфат дихидрат и вода за инжекции.

Как изглежда Enbrel и какво съдържа опаковката

Enbrel се доставя като инжекционен разтвор в готов за употреба патрон за дозиращо устройство. Патронът за дозиращо устройство трябва да се използва с устройството SMARTCLIC. Устройството SMARTCLIC се предоставя отделно. Разтворът е бистър до прозрачен, безцветен до бледожълт или бледокафяв.

Enbrel 50 mg инжекционен разтвор в патрон за дозиращо устройство

Картонените опаковки съдържат 2, 4 или 12 патрона за дозиращо устройство с 4, 8 или 24 тампона, напоени със спирт. Не всички видове опаковки могат да бъдат пуснати на пазара.

Притежател на разрешението за употреба

Pfizer Europe MA EEIG
Boulevard de la Plaine 17
1050 Bruxelles
Белгия

Производител

Pfizer Manufacturing Belgium NV
Rijksweg 12,
2870 Puurs-Sint-Amands
Белгия

За допълнителна информация относно това лекарство, моля, свържете се с локалния представител на притежателя на разрешението за употреба.

België/Belgique/Belgien
Luxembourg/Luxemburg
Pfizer NV/SA
Tél/Tel: +32 (0)2 554 62 11

Česká Republika
Pfizer, spol. s r.o.
Tel: +420-283-004-111

Danmark
Pfizer ApS
Tlf: +45 44 201 100

Deutschland
Pfizer Pharma GmbH
Tel: +49 (0)30 550055-51000

Κύπρος
PFIZER ΕΛΛΑΣ Α.Ε. (CYPRUS BRANCH)
Τηλ: +357 22 817690

Magyarország
Pfizer Kft.
Tel: +36 1 488 3700

Malta
Vivian Corporation Ltd.
Tel: +35621 344610

Nederland
Pfizer bv
Tel: +31 (0)800 63 34 636

България

Пфайзер Люксембург САРЛ,
Клон България
Тел: +359 2 970 4333

Eesti

Pfizer Luxembourg SARL Eesti filiaal
Tel: +372 666 7500

Ελλάδα

PFIZER ΕΛΛΑΣ Α.Ε.
Τηλ.: +30 210 67 85 800

España

Pfizer, S.L.
Télf: +34 91 490 99 00

France

Pfizer
Tél +33 (0)1 58 07 34 40

Hrvatska

Pfizer Croatia d.o.o.
Tel: +385 1 3908 777

Ireland

Pfizer Healthcare Ireland
Tel: +1800 633 363 (toll free)
Tel: +44 (0)1304 616161

Ísland

Icepharma hf.
Tel: +354 540 8000

Italia

Pfizer S.r.l.
Tel: +39 06 33 18 21

Latvija

Pfizer Luxembourg SARL filiāle Latvijā
Tel. +371 67035775

Lietuva

Pfizer Luxembourg SARL filialas Lietuvoje
Tel. +3705 2514000

Norge

Pfizer AS
Tlf: +47 67 52 61 00

Österreich

Pfizer Corporation Austria Ges.m.b.H.
Tel: +43 (0)1 521 15-0

Polska

Pfizer Polska Sp. z o.o.
Tel.: +48 22 335 61 00

Portugal

Laboratórios Pfizer, Lda.
Tel: (+351) 21 423 55 00

România

Pfizer Romania S.R.L.
Tel: +40 (0) 21 207 28 00

Slovenija

Pfizer Luxembourg SARL, *Pfizer, podružnica za svetovanje s področja farmacevtske dejavnosti*, Ljubljana
Tel: +386 (0)1 52 11 400

Slovenská Republika

Pfizer Luxembourg SARL, organizačná zložka
Tel: +421 2 3355 5500

Suomi/Finland

Pfizer Oy
Puh/Tel: +358 (0)9 430 040

Sverige

Pfizer AB
Tel: +46 (0)8 550 520 00

United Kingdom (Northern Ireland)

Pfizer Limited
Tel: +44 (0)1304 616161

Дата на последно преразглеждане на листовката

Подробна информация за това лекарство е предоставена на уебсайта на Европейската агенция по лекарствата: <http://www.ema.europa.eu>

Указания за употреба

Enbrel

(етанерцепт)

50 mg/1 ml

Само за подкожна инжекция

Важна информация

- Запазете тези инструкции за употреба. В тях е описано подробно как да се приготви и направи инжекцията.
- Използвайте Enbrel само след като сте прочели и разбрали тези указания за употреба.
- Използвайте Enbrel само след като сте получили обучение от Вашия медицински специалист.
- Патронът за дозиращо устройство съдържа единична доза Enbrel и трябва да се използва само с устройството SMARTCLIC.
- Патронът за дозиращо устройство и устройството SMARTCLIC ще бъдат наричани „патрона“ и „устройството“ в тези указания за употреба.
- Ако това е първият път, когато използвате устройството, се уверете, че спазвате указанията за настройване в отделното ръководство за потребителя. Няма да можете да използвате Вашето устройство, докато не завършите настройването.
- **Не** се опитвайте да използвате патроните с никакво друго устройство.
- **Не** споделяйте патроните или устройството с друго лице.
- **Не** разклащайте патрона или устройството, съдържащо патрон.
- **Не** използвайте повторно патрона, ако капачката на иглата е отстранена.
- Избягвайте разливи на течност върху патрона или устройството. Никога не изплаквайте и не поставяйте патроните или устройството под вода.
- Вижте допълнителното ръководство за потребителя на устройството за достъп до менютата, използването на патрон за обучение, разширената употреба и съобщенията за грешки при отстраняване на проблеми.

Съхранение

- Съхранявайте патроните в хладилник при температура между 2 °C до 8 °C. **Не** замразявайте патроните. **Не** съхранявайте патроните в устройството.
- Съхранявайте патроните в оригиналната картонена опаковка до употреба, за да се предпазят от директна слънчева светлина.
- Можете да съхранявате патроните при стайна температура до 25 °C за период до 4 седмици. **Не** ги връщайте в хладилника, след като са достигнали стайна температура.
- Съхранявайте патроните и устройството на място, недостъпно за деца и юноши.
- Вижте ръководството за потребителя на устройството за това как да съхранявате и почиствате устройството.

Необходими консумативи

- **Поставете** следните консумативи на чиста, равна повърхност:
 - Enbrel картонена опаковка, съдържаща патрони
 - устройството SMARTCLIC
 - тампони, напоени със спирт
 - чисти памучни или марлени тампони (не са включени)
 - подходящ контейнер за остри предмети (не е включен).
- **Не** използвайте, ако картонената опаковка е изпускана или повредена.
Забележка: Ако не разполагате с всичко необходимо, попитайте Вашия медицински специалист.

Устройството:

За повече информация вижте ръководството за потребителя.

Горна част на устройството



LCD дисплей

Бутон за инжектиране:

- Включете устройството
- Започнете инжектиране
- Изберете опция от менюто

Нагоре/надолу в меню

Отказ/изваждане:

- Натиснете за 1 секунда за изваждане на патрона
- Отказ на избор от менюто

Долна част на устройството – край за инжектиране

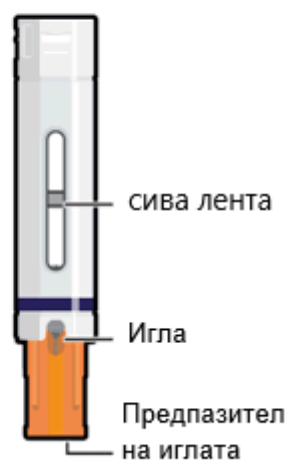
- Вратичка на патрона
- Синя стрелка, посочваща точката на инжектиране
- Сензор за кожа

Патронът:

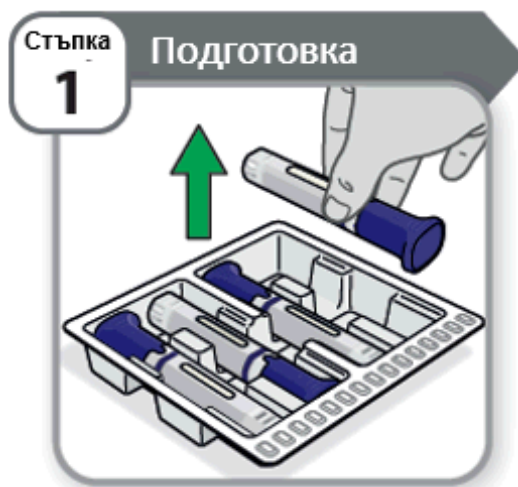
Преди употреба:



След употреба:



Стъпки за подготовка



- **Извадете** 1 патрон от поставката с гнезда, която е вътре в картонената опаковка.
- **Поставете** картонената опаковка и поставката с гнезда с неизползваните патрони обратно в хладилника.
- **Измийте** и подсушете ръцете си.
- За по-малко дискомфорт при инжектиране оставете патрона на стайна температура за приблизително **15 – 30 минути** далече от пряка слънчева светлина.
Не използвайте други методи за затопляне на патрона.



- **Проверете** датата на изтичане на срока на годност и дозата на лекарството, отпечатани върху етикета. **Не** използвайте, ако датата на изтичане на срока на годност е минала или ако дозата на лекарството не е тази, която Ви е предписана.
- **Проверете** патрона, **не го използвайте**, ако:
 - е бил изпуснат дори ако не изглежда повреден
 - е повреден
 - капачката на иглата е разхлабена
 - е бил замразен или изложен на топлина
 - е бил на стайна температура за повече от 4 седмици
 - е бил върнат в хладилника след достигане на стайна температура.
- **Не** отстранявайте капачката на иглата, докато не бъдете инструктирани да направите това.



- **Проверете** лекарството през прозорчето за наблюдение; лекарството трябва да е бистро до леко опалесцентно, безцветно до бледожълто или бледокафяво и може да съдържа малки бели или почти прозрачни частици протеин; това е нормално.
- **Не** използвайте лекарството, ако е с променен цвят, ако е мътно или ако има наличие на частици, различни от гореописаните.
- **Не** разклащайте патрона.

Забележка: Ако имате някакви въпроси за Вашето лекарство, се свържете с Вашия медицински специалист.



- **Винаги избирайте** област на корема, горната част на бедрата или външната област на горната част на ръцете (само от полагащото грижи лице).
 - **Изберете** място на инжектиране, което е на поне 3 cm от мястото на последната инжекция и на поне 5 cm от пъпа.
 - **Не** поставяйте инжекцията в области, които са в близост с кости, или такива, където кожата е разранена, със синини, зачервена, болезнена (чувствителна) или втвърдена. Избягвайте инжектиране в области с белези или стрии.
 - **Не** инжектирайте през дрехите.
- Забележка:** Ако имате псориазис, **не** инжектирайте директно в надигнати, удебелени, зачервени или люспести участъци или лезии по кожата.
- **Почистете** мястото на инжектиране с предоставените тампони, напоени със спирт, и оставете да изсъхне.




- **Почистете** края за инжектиране на устройството с отделната предоставена кърпичка, напоена със спирт.
- **Оставете** края за инжектиране да изсъхне, преди да поставите инжекцията.

Стъпки за инжектиране



- **Натиснете** патрона силно **направо** през вратичката за патрон, без да завъртате, докато вече не можете да натиснете повече. Устройството ще се включи, ако патронът е въведен правилно.
- **Проверете** дали на дисплея се показва 50 mg и датата на срока на годност не е минала.
Забележка: Устройството ще се изключи след 90 секунди, ако не бъде използвано. Натиснете и задръжте бутона за инжектиране, за да включите отново устройството.



- **Отстранете** капачката на иглата, като я изтеглите силно надолу.
 - **Изхвърлете** капачката на иглата в подходящ контейнер за остри предмети.
 - **Инжектирайте** възможно най-скоро след сваляне на капачката на иглата.
 - **Не** поставяйте обратно капачката на иглата.
- Внимание:** Не поставяйте пръстите си в устройството след отстраняване на капачката на иглата, за да се избегне нараняване от иглата.
- Забележка:** За да отмените инжектирането и да извадите патрона, натиснете бутона за отказ/изваждане  за 1 секунда.



- **Поставете** устройството със **синята стрелка**, насочена под ъгъл от 90 градуса към мястото на инжектиране.
 - **Уверете се, че** виждате дисплея на устройството.
 - **Не** захващайте кожата около мястото на инжектиране.
- Внимание:** Ако изпуснете устройството с въведен патрон, извадете и изхвърлете патрона. Вижте страницата за отстраняване на проблеми в ръководството за потребителя на устройството.



- **Натиснете и задръжте** бутона за инжектиране, за да започнете инжектирането, когато видите указание на дисплея.
Забележка: Можете да отпуснете бутона за инжектиране след започване на инжектирането.



- **Задръжте** устройството върху кожата и изчакайте, докато се инжектира лекарството.
- **Гледайте** дисплея на устройството.
- **Не** местете, не накланяйте и не отстранявайте устройството от кожата, докато не видите указание на дисплея.
Забележка: Ако отстраните устройството, преди да видите указание, **недейте** да го поставяте обратно на мястото на инжектиране или да инжектирате друга доза. Свържете се с Вашия медицински специалист за съвет.



- **Повдигнете и задръжте** устройството далече от кожата. На дисплея ще се види, че Вашата инжекция е завършена.
- **Изчакайте.** Патронът ще бъде частично изваден от долната част на устройството. Това може да отнеме до 10 секунди.
Не покривайте долната част на устройството през това време.
Не поставяйте пръстите си вътре в устройството, тъй като през това време иглата ще е отворена.
- Ако забележите капка кръв, притиснете памучен или марлен тампон върху мястото на инжектиране, докато кръвенето спре. **Не** разтърквайте.



- **Изтеглете** директно патрона, след като е частично изваден от устройството.
- **Проверете** дали патронът не съдържа лекарство; сивата лента трябва да се вижда в прозорчето за наблюдение. Ако патронът не е изпразнен, възможно е да не сте получили пълната доза. Свържете се с Вашия медицински специалист за съвет.
- **Не** използвайте повторно патрона и не го поставяйте обратно в устройството.
- **Изхвърлете** използвания патрон незабавно в подходящ контейнер за остри предмети съгласно указанията на Вашия лекар или фармацевт и съобразно националното законодателство във връзка със здравеопазването и безопасното изхвърляне на отпадъците.

--Край на указанията за употреба--

ПРИЛОЖЕНИЕ IV

**НАУЧНИ ЗАКЛЮЧЕНИЯ И ОСНОВАНИЯ ЗА ПРОМЯНА НА УСЛОВИЯТА НА
РАЗРЕШЕНИЕТО(ЯТА) ЗА УПОТРЕБА**

Научни заключения

Предвид оценъчния доклад на PRAC относно ПАДБ за етанерцепт, научните заключения на PRAC са, както следва:

С оглед на наличните данни относно риска от поява на гломерулонефрит от литературата и от спонтанни съобщения при постмаркетинговото наблюдение, които включват в някои случаи тясна времева връзка и отзвучаване при спиране на прилагането на лекарството, PRAC счита, че причинно-следствената връзка между етанерцепт и гломерулонефрит не може да бъде изключена. PRAC заключава, че продуктовата информация за лекарствените продукти, съдържащи етанерцепт, трябва да бъде съответно променена.

След като разгледа препоръката на PRAC, CHMP се съгласява с общите заключения на PRAC и основанията за препоръката.

Основания за промяната на условията на разрешението(ята) за употреба

Въз основа на научните заключения за етанерцепт CHMP счита, че съотношението полза/риск за лекарствения(ите) продукт(и), съдържащ(и) етанерцепт, е непроменено с предложените промени в продуктовата информация.

CHMP препоръчва промяна на условията на разрешението(ята) за употреба.